

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（終了時）

研究課題名 (研究項目名)	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 (課題番号：JPCAFSC20202009) (アレルゲンを含む食品によるアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究)
主任研究者	研究者名：海老澤 元宏 所属機関：独立行政法人国立病院機構相模原病院

I 研究期間及び研究目的等

1 研究期間

令和 2 年度～令和 3 年度（2 年間）

2 研究目的

食物アレルギーは、微量のアレルゲンにより症状が引き起こされるため、食品毎に抗原の含有の有無が表示されることが社会的に重要である。その一方、最終製品の中に含まれる特定原材料などの総タンパク質が、数 $\mu\text{g}/\text{mL}$ または数 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満の場合は、表示の必要がないが、その妥当性についての科学的検証はまだない。

用量-反応データから低用量域における反応レベルを推定することの出来る BMD 法などにより、ある割合が症状を起こしうる量(例：1%が症状を起こす量 ED_{01})が計算可能であり、諸外国で使用されている。オーストラリア・ニュージーランド・アメリカ・オランダの共同委員会である VITAL では 2019 年に Reference Dose として ED_{01} を採用している。また、2017 年に Jonathan らは VITAL の示した ED_{05} が妥当かを検証している。

ED_{01} 、 ED_{05} の算出に必要なデータは、単施設の症例集積では、専門性が高い機関であるほどバイアスが大きく、一般化困難な結果となり、社会で広く役立てるのが難しい。そのため、ガイドラインに従った食物経口負荷試験を行っている多施設の多くの症例を収集し、解析を行うことが重要である。本研究に先立ち行った単施設でのパイロット研究では、解析に十分な症例(1,099 例)を確保出来たが、厚生労働科学研究費補助金「アレルギー疾患医療提供体制を活用した研究体制の構築と診療の標準化のための研究」で収集予定の多施設(10 施設)の食物経口負荷試験のデータ(4,000 例程度)を加えることで、より一般化された精度の高い解析を行うことが可能である。

本研究は、アレルギー拠点病院を中心に一般医療機関・診療所を含む多施設の食物経口負荷試験のデータを元に、ベイズアン BMD 法により、摂取量による即時型アレルギー症状誘発確率の推計を行い、現在の食品表示基準におけるアレルゲンを含む食品の表示に関する科学的検証の材料となるデータの取得を目的とする。

3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者（所属機関）
アレルゲンを含む食品によるアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究	アレルゲンを含む食品によるアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究	海老澤 元宏 （国立病院機構相模原病院）
		高橋 亨平 （国立病院機構相模原病院）
		佐藤 さくら （国立病院機構相模原病院）
		柳田 紀之 （国立病院機構相模原病院）

4 倫理面への配慮について

本研究は「ヘルシンキ宣言」・「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」の精神に基づき、関連法規、指針等を遵守して実施した。検査、各種データおよび評価結果などは個人情報であり、この情報によって個人への不利益が派生することがないように個人情報管理者を定めこの取り扱いと管理を厳重に行う。

また、各施設での倫理委員会での審査を依頼し、研究の内容に問題が無いことが審査されてから開始した。

II 研究内容及び成果等

1 研究項目：アレルギーを含む食品によるアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究

(1) 個別課題：アレルギーを含む食品によるアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究

(海老澤 元宏、高橋 亨平、佐藤 さくら、柳田 紀之 (独立行政法人国立病院機構相模原病院))

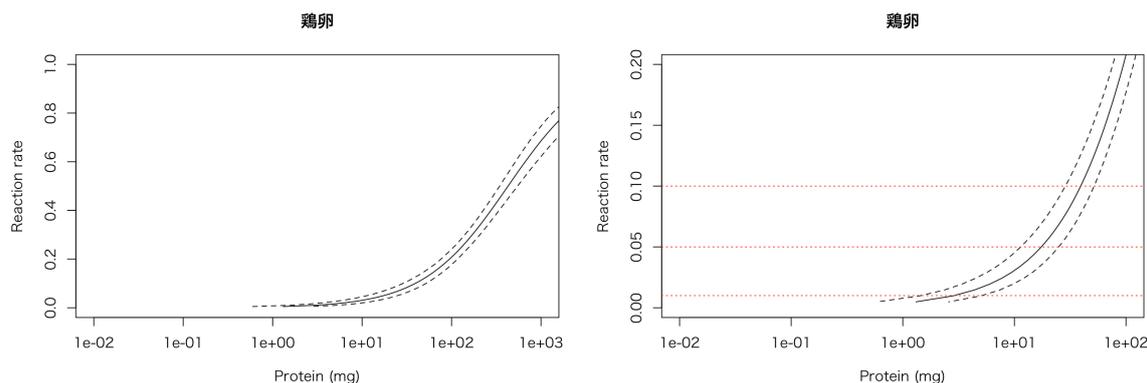
厚労科研 「食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立と普及を目指す研究」に参加している施設を含む 9 施設から食物経口負荷試験のデータを収集した。対象とした抗原は鶏卵・牛乳・小麦・ピーナッツ・クルミ・カシューナッツ・アーモンド・大豆・そば・エビ・いくら・ごま等で 2019 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日に食物経口負荷試験を行った症例を対象とした。収集した項目は：抗原種類 (e. g. 小麦)・食品種類 (e. g. うどん)・総負荷量・無症状累積摂取量・初期症状出現量・分割方法・完全除去/部分摂取・即時症状の既往・アナフィラキシーの既往・性別・アレルギー合併症 (AD, BA, AR)・粗抗原特異的 IgE・コンポーネント特異的 IgE・食物経口負荷試験の結果・アナフィラキシーガイドラインにおける症状の最大グレード・食物経口負荷試験でのアナフィラキシーの有無である。

令和 2 年度 (1 年目) で収集したデータに対し、欠損や確認の必要なデータの確認・問い合わせ作業を行い、その後解析を行った。最終的に、7,817 例の食物経口負荷試験のデータを収集した。年齢の中央値は 3.8 歳 (IQR: 1.8-6.8) で、男女比は 62%:38% であった。抗原の内訳は、鶏卵 3,266 例、牛乳 1,746 例、小麦 492 例、ピーナッツ 410 例、クルミ 209 例、カシューナッツ 148 例、アーモンド 88 例、そば 61 例、エビ 36 例、いくら 28 例、その他 (経口免疫療法・運動負荷・研究用食品を含む) 1,333 例であった。

収集されたデータを元にベイジアン BMD 法を用いて、摂取タンパク質量に対する症状誘発確率および症状誘発用量 (Eliciting Dose; ED) とその 95% 信頼区間を算出した。VITAL 3.0 では、Log-Logistic モデルや Weibull モデル、その他のモデルを加重平均算出する方法が用いられているが、1) 症状誘発確率と関連する因子を検索する際の解釈性を高める 2) アプリケーションへの組み込み時にモバイルデバイスでも簡便に計算可能とする 3) 低用量領域で当てはまりが良かった Weibull モデルと log-logistic モデルで結果にあまり差がなかったため、本報告書では Log-Logistic モデルでの結果のみ記載した。解析には累積量を使用した。

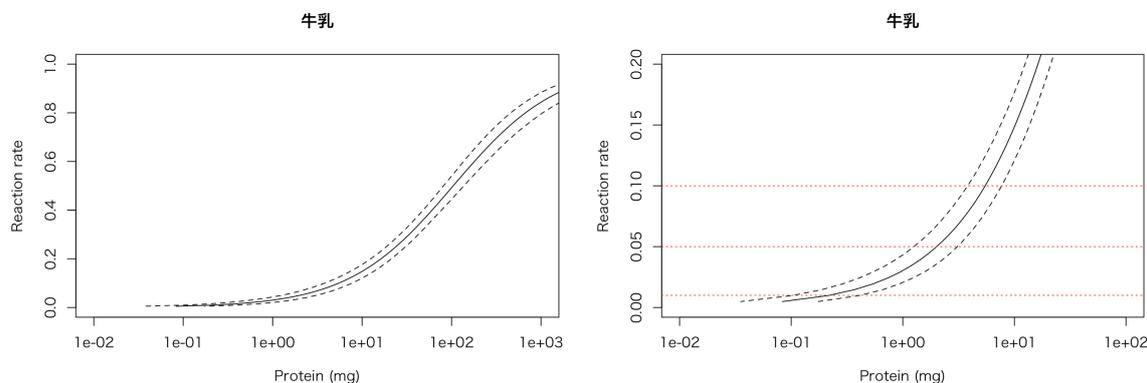
【鶏卵】

全 3,266 例の鶏卵食物経口負荷試験の症例のうち、1) 摂取食品が加熱鶏卵でタンパク質相当量に換算できる 2) 鶏卵に対する即時症状の既往がある 3) 現在鶏卵完全除去中のすべてを満たす 556 症例を抽出した。年齢の中央値は 2.9 歳 (IQR: 1.4-5.9) で、男女比は 372 (67%):184 (33%) であった。摂取タンパク質量に対する症状誘発確率は下図の通りであり、 $ED_{01} = 3.02 \text{ mg}$ (95%CI: 1.45-5.09), $ED_{05} = 17.7 \text{ mg}$ (11.4-24.1), $ED_{10} = 39.8 \text{ mg}$ (28.7-52.0) であった。また、症状誘発確率にはオボムコイド特異的 IgE (HR: 2.96 [95%CI: 2.31-3.84], for every 1.0-unit increase in the decimal logarithm) などが関連していた。



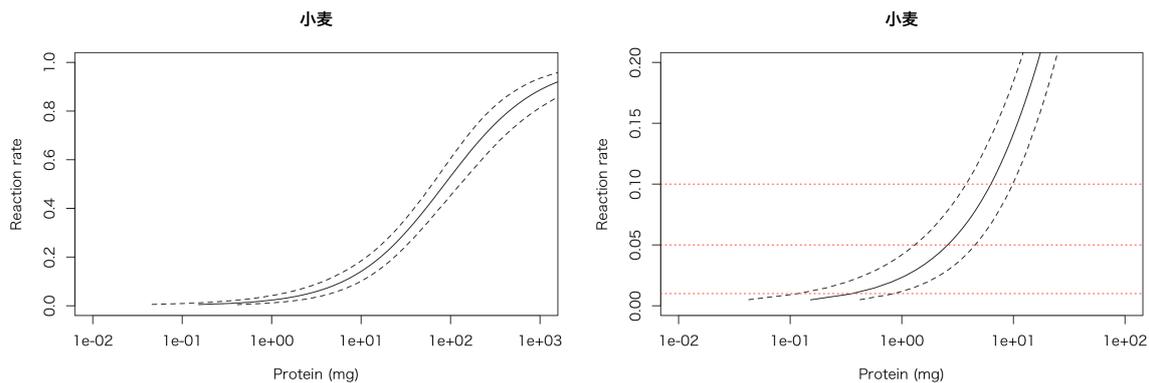
【牛乳】

全 1,746 例の牛乳食物経口負荷試験の症例のうち、1) 摂取食品が牛乳タンパク質相当量に換算できる 2) 牛乳に対する即時症状の既往がある 3) 現在牛乳完全除去中 のすべてを満たす 513 症例を抽出した。年齢の中央値は 3.5 歳 (IQR: 1.6-6.4) で、男女比は 361 (70%):152 (30%) であった。摂取タンパク質量に対する症状誘発確率は下図の通りであり、 $ED_{01} = 0.23 \text{ mg}$ (95%CI: 0.10-0.42), $ED_{05} = 2.03 \text{ mg}$ (1.19-3.06), $ED_{10} = 5.52 \text{ mg}$ (3.66-7.57) であった。また、症状誘発確率には牛乳特異的 IgE (HR: 3.0 [95%CI: 2.31-3.84], for every 1.0-unit increase in the decimal logarithm) が関連していた。



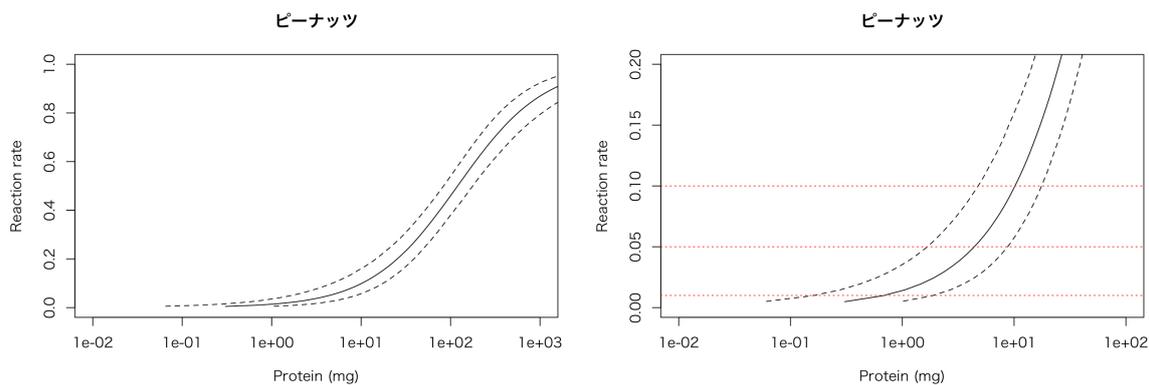
【小麦】

全 492 例の小麦食物経口負荷試験の症例のうち、1) 摂取食品が小麦タンパク質相当量に換算できる 2) 小麦に対する即時症状の既往がある 3) 現在小麦完全除去中 のすべてを満たす 214 症例を抽出した。年齢の中央値は 3.4 歳 (IQR: 1.4-5.7) で、男女比は 144 (67%):70 (33%) であった。摂取タンパク質量に対する症状誘発確率は下図の通りであり、 $ED_{01} = 0.39 \text{ mg}$ (95%CI: 0.11-0.85), $ED_{05} = 2.66 \text{ mg}$ (1.24-4.50), $ED_{10} = 6.4 \text{ mg}$ (3.59-9.76) であった。また、症状誘発確率には小麦特異的 IgE (HR: 2.48 [95%CI: 1.78-3.49], for every 1.0-unit increase in the decimal logarithm) ・年齢 (HR: 1.11, [95%CI: 1.05-1.17]) などが関連していた。



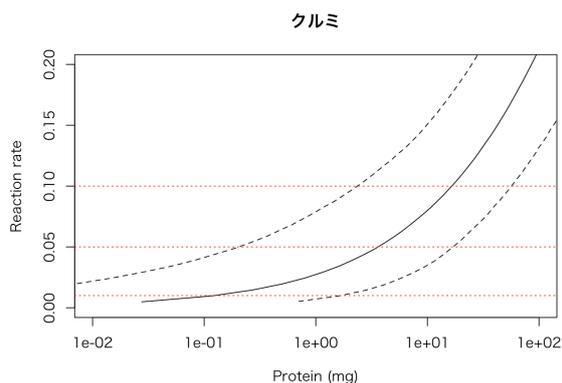
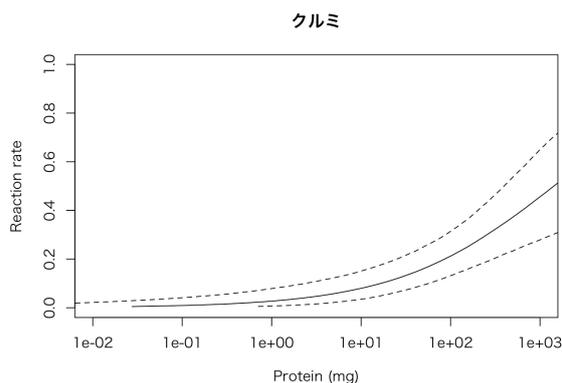
【ピーナッツ】

全 410 例のピーナッツ食物経口負荷試験の症例のうち、1) 摂取食品がピーナッツタンパク質相当量に換算できる 2) ピーナッツに対する即時症状の既往がある 3) 現在ピーナッツ完全除去中のすべてを満たす症例は 116 例であり、年齢の中央値は 6.9 歳 (IQR: 5.1-9.7) で、男女比は 75 (64%):41 (36%) であった。摂取タンパク質量に対する症状誘発確率は下図の通りであり、 $ED_{01} = 0.79 \text{ mg}$ (95%CI: 0.16-1.96), $ED_{05} = 4.63 \text{ mg}$ (1.67-8.89), $ED_{10} = 10.5 \text{ mg}$ (4.67-17.8) であった。



【クルミ】

全 209 例のクルミ食物経口負荷試験の症例のうち、1) 摂取食品がクルミタンパク質相当量に換算できる 2) クルミに対する即時症状の既往がある 3) 現在クルミ完全除去中のすべてを満たす症例は 76 例であり、年齢の中央値は 6.1 歳 (IQR: 4.8-8.2) で、男女比は 47 (61%):29 (38%) であった。摂取タンパク質量に対する症状誘発確率は下図の通りであり、 $ED_{01} = 0.31 \text{ mg}$ (95%CI: <0.01-1.68), $ED_{05} = 4.9 \text{ mg}$ (0.20-17.0), $ED_{10} = 19.9 \text{ mg}$ (2.35-56.8) であった。

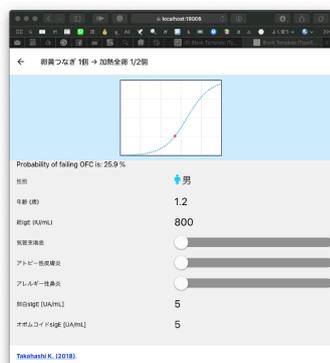


【その他の抗原】

カシューナッツ・アーモンド・そば・エビ・いくらなどについては、今回収集した症例で解析可能であったが、信用区間が広く、またリスク因子の解析として安定した結果が得られなかった。大豆に関しては、食品による抗原性の違いが大きいと考えられたため、本解析には含めなかった。

【追加の成果】

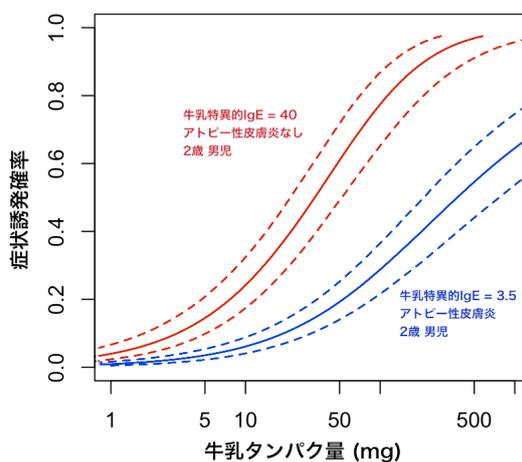
今回のデータベースから、年齢・性別や特異的 IgE などを covariate として組み込んだモデルを作成し、厚労科研「食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立と普及を目指す研究」で作成したアプリケーションでの組み込みを行った。本応用によって、患者情報を入力することでそれに基づいて算出された摂取タンパク質量に対する症状誘発確率曲線を描画することが可能となり、食物経口負荷試験における患者別の最適な摂取量を推定することが出来る。



On the Web
(no install)



On devices
(iPhone, iPad, Android)



左：アプリケーションの動作画面

右：患者情報に基づいて描画された、タンパク質量に対する症状誘発確率曲線

2 研究全体の成果、考察及び結論

本研究では、我々は鶏卵・牛乳・小麦を含めた抗原に対して、摂取タンパク質量に対する症状誘発確率およびEDの算出と、モデル作成を行った。

VITAL 3.0¹⁾ではED₀₁(2019 VSEP Reference Dose)の値は、鶏卵・牛乳・小麦に対してそれぞれ0.2mg, 0.2mg, 0.7mgと報告している。この値については、牛乳・小麦に関しては我々の報告と大きな差異はないが、鶏卵に関しては、我々の報告3.02mgと比べて、10倍以上の差異が認められた。この理由として、VITAL 3.0でのEDの算出には炒り卵などを使用した負荷試験のデータが採用されている²⁾ことがあげられる。今回の我々の研究では対象の食品として加熱卵白・全卵を使用した負荷試験のみを解析の対象とし、さらにすべての症例において、全卵としてのタンパク量に換算することで、より精度の高い解析結果を得ているが、炒り卵などと比べて抗原性が低くなることから、既報と比べてEDが高値になったと考えられる。

クルミに関しては、本研究のED₀₅が4.9mgに対して、VITAL 3.0では0.8mgと大きな差があった。クルミの症状誘発量については報告によって差があり、M. Blankestijnら³⁾は、log-logisticモデルにおけるED₀₅(cumulative dose)について4.1mgと推定しており、我々の結果と近い値となっている。

抗原	VITAL 2.0 ED ₀₁	VITAL 3.0 ED ₀₁	VITAL 3.0 ED ₀₅	ED ₀₁ (cumulative)*	ED ₀₅ (cumulative)*	本研究 ED ₀₁	本研究 ED ₀₅
鶏卵	0.03	0.2	2.3	0.2	2.4	3.02	17.7
牛乳	0.1	0.2	2.4	0.3	3.1	0.23	2.03
小麦	1.0	0.7	6.1	1.1	9.3	0.39	2.66
ピーナッツ	0.2	0.2	2.1	0.7	3.9	0.79	4.63
クルミ	-	0.03	0.8	0.04	1.2	0.31	4.9

表1. Reference dose for allergen, mg protein

*ED_pの算出方法には discrete dose により算出する方法と cumulative dose により算出する方法(本列)があり、VITAL3.0では、Remington BCら⁴⁾による解析結果の内、discrete dose によるものが示された。本研究では、欧米との食物経口負荷試験の分割・摂取方法の違いから、cumulative dose で解析しており、比較に適している。なお、VITAL2.0も cumulative dose で解析されている。

また、厚労科研「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」で作成したアプリケーションに、本研究の成果の組み込みを行った。これにより、患者ごとの情報に基づき、適切な量での食物経口負荷試験を設定することが可能となる。それにより、より個別化した診療を行うのみならず、不要な食物経口負荷試験を省略することが出来、医療費の削減につながる。本アプリケーションは一般での使用が可能となるよう、配布について調整中である。

- 1) Allergen Bureau. Summary of the 2019 VITAL Scientific Expert Panel recommendations. Published Online First: 2019.
- 2) Westerhout J, Baumert JL, Blom WM et al. Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens. J Allergy Clin Immunol 2019;144:1290-1309.

- 3) Blankestijn MA, Remington BC, Houben GF et al. Threshold Dose Distribution in Walnut Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:376–380.
- 4) Remington BC, Westerhout J, Meima MY et al. Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens. Food Chem Toxicol 2020;139:111259.

Ⅲ 本研究を基にした論文等

1 本研究を基にした論文と掲載された雑誌名のリスト

(なし)

2 本研究を基にした学会発表の実績

- ピーナッツ経口負荷試験における症状誘発閾値に関する多施設共同研究（板橋佳恵，第70回日本アレルギー学会学術大会）
- 鶏卵少量経口負荷試験における『食物経口負荷試験の手引き 2020』のフローチャートの妥当性の検討（小太刀豪，日本アレルギー学会関東支部第7回地方会）
- 少量小麦経口負荷試験における『食物経口負荷試験の手引き 2020』のフローチャートの妥当性の検討（伊藤環，日本アレルギー学会関東支部第7回地方会）
- 少量牛乳経口負荷試験における『食物経口負荷試験の手引き 2020』のフローチャートの妥当性の検討（坂口裕紀，日本アレルギー学会関東支部第7回地方会）
- Risk factors of positive results in cow's milk low-dose oral food challenge: a multi-center retrospective study in Japan (Yuki Sakaguchi, APAPARI 2022)
- Risk factors of positive results in hen's egg low-dose oral food challenge: a multicenter retrospective study in Japan (Tsuyoshi Kodachi, APAPARI 2022)
- Risk factors of positive results in wheat low-dose oral food challenge: a multicenter retrospective study in Japan (Tamaki Ito, APAPARI 2022)

3 特許権等の出願・申請等の状況

(なし)

4 プログラムの著作物及びデータベースの著作物

- 食物経口負荷試験の症状誘発確率を算出するアプリケーション（公開調整中）
- 本研究および厚生労働科学研究費補助金「アレルギー疾患医療提供体制を活用した研究体制の構築と診療の標準化のための研究（19FE0101）」に共通して使用するデータベース

5 その他（各種受賞、プレスリリース等）

(なし)

IV 研究開始時に申告した達成目標及び研究全体の自己評価

1 達成目標の自己評価

達成目標	評価結果	自己評価コメント
(1) 令和2年度に収集された食物経口負荷試験結果を基に、ベンチマークドーズの算出を行う。	5	II. 研究成果等に示すとおり、抗原別にBMD(ED)の算出を行った。
(2) 症状誘発確率に影響を与えると考える因子を共変量としてモデルに含めることでモデルの精度の改善を図る。	5	共変量(要因を含む)をモデルに含めた物を作成し、実用化に向けてアプリケーションへの組み込みを行った。

注) 評価結果欄は「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

2 研究全体の自己評価

項目	評価結果	自己評価コメント
(1) 研究目標の達成度	5	前項 1. にあるように、本研究の目標を達成できた。
(2) 研究成果の有用性	5	VITAL を初めとした国外の既報とも比較可能なEDを算出した。 また、より多くの因子を含めて解釈できるモデルを作成し、アプリケーションへの組み込みを行った。これにより、EDを一般診療にも持ち込むことが可能となる。
総合コメント もともとの研究の目標にある項目について達成できた。 今後はこの結果について学会・論文などで報告を行っていく。		

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

この報告書は、食品安全委員会の委託研究事業の成果について取りまとめたものです。

本報告書で述べられている見解及び結論は研究者個人のものであり、食品安全委員会としての見解を示すものではありません。全ての権利は、食品安全委員会に帰属します。