

※ 原著論文 ※

鶏卵アレルギー既往児の鶏卵を含む食品への嗜好の検討

安田 泰明¹⁾、長尾みづほ¹⁾、服部 共樹¹⁾
 亀田 桂子¹⁾、鈴木 尚史¹⁾、古屋かな恵²⁾
 桑原 優¹⁾、今給黎 亮¹⁾、小堀 大河¹⁾
 藤澤 隆夫¹⁾

1) 国立病院機構三重病院 アレルギー科

2) 同臨床研究部

要旨

【背景】乳児期発症の食物アレルギー児は、成長とともに寛解していく場合が多いが、除去していたことが、その後の嗜好に与える影響について検討したものは少ない。そこで、鶏卵アレルギーの既往がある児に対して非鶏卵アレルギー児と比べて現在の嗜好が異なるかを調査した。

【方法】2007年1月から2011年12月に当院にて食物の経口負荷試験を施行した症例に、現在の一般的な食物の嗜好についてアンケート調査を行った。鶏卵アレルギー寛解群と非鶏卵アレルギー児に分類し、鶏卵を含む食品の嗜好を比較した。また鶏卵アレルギー寛解群の中で鶏卵を含む食品の嗜好と卵白またはオボムコイド特異的IgE抗体価を比較した。特異的IgE抗体は1歳以降最も早期に測定された値を用いた。

【結果】鶏卵アレルギー寛解群は81名（男児53名 女児28名 平均12歳）、非鶏卵アレルギー群は21名（男児13名 女児8名 平均 11歳）。鶏卵アレルギー寛解群と非鶏卵アレルギー群との間で、嗜好の差には、有意な差はみられないものの、オムレツなど鶏卵を多く含む食品は鶏卵アレルギー寛解群で嫌いである割合が多い傾向にあった。鶏卵アレルギー寛解群の中で、嗜好の違いと卵白、オボムコイド特異的IgE抗体価の差を比較するとオムレツなど鶏卵を多く含む、また

は比較的加熱の弱い鶏卵を含む食品では嫌いな児で有意に特異的IgE抗体価が高値であった。

【考察】鶏卵アレルギーの既往があると、寛解した後も鶏卵を多く含む食品は好まない傾向がみられた。鶏卵特異的IgE抗体価が高い乳児では摂取開始時期の遅れが寛解後の嗜好に影響した可能性がある。

緒言

食物アレルギーは近年増加傾向があり、調査方法により違いはあるものの、乳児の約5-10%に認められるとされている。原因食物として鶏卵は最も多く、特に乳児期の発症が多い。新規発症の食物アレルギーの原因食材として、0歳児の57.6%、1歳児の39.1%が鶏卵と報告されている¹⁾。その一方、自然耐性化率も高く、3歳児の約30%、6歳児の約66%が自然耐性化を認めるとされている²⁾。耐性獲得をすることと、好んでその食物を食べるようになることは必ずしも一致しない。今回、除去期間と寛解後の鶏卵を含む食品の嗜好に関連があるか調査した。

対象と方法

2007年1月から2011年12月の間に国立病院機構三重病院にて、食物経口負荷試験を施行した児を対象とした。2017年2月にアンケート調査

の依頼を郵送し、同意を得られた保護者からオンラインで回答を収集した。除去食物については、現在除去しているか、過去に不完全除去を含め何らか除去していたが現在は摂取している(寛解)の両方を尋ねた。除去しているものについては、鶏卵摂取の除去のレベルを、完全除去か不完全除去であるかを確認した。現在の鶏卵を含む食物の嗜好については、クッキー、カステラ、ウィンナー、コロッケ、ハンバーグ、オムレツ、からあげ、茶碗蒸し、マヨネーズ、ケーキ、ハム、プリンについて、「好き」、「嫌い」、「食べていない」の3つの選択肢として回答を得た。

鶏卵を除去していた既往が全く無いものを「非鶏卵アレルギー群」、過去に鶏卵を部分除去を含め除去していたが、現在非加熱卵まで摂取可能であることを確認できたものを「鶏卵アレルギー寛解群」とした。不完全除去の児や、除去しているが不安で摂取していないなど、寛解傾向不明なものについては解析対象から除外した。

アレルギー性鼻炎や気管支喘息の合併の有無を診療録より後方視的に確認し、卵白とオボムコイドのImmunoCAP法による特異的IgE抗体は1歳以降最も早期に測定された値を用いた。

【解析】

非鶏卵アレルギー児と鶏卵アレルギー寛解群における性別、他の食物アレルギー合併、アレルギー疾患合併症、鶏卵を含む食品の嗜好の比較については χ^2 検定を行った。非鶏卵アレルギー児と鶏卵アレルギー既往群における年齢、鶏卵アレルギー寛解群の嗜好の違いにおける卵白、オボムコイド特異的IgE抗体の比較にはMann Whitney U-testを用いた。嗜好の差がみられた食品の特異的IgE抗体価のカットオフ値の算出はROC解析を行った。統計解析はGraphPad Prism7.3を用い、p値が0.05未満を有意差ありと判定した。

【倫理的配慮】

本研究の開始にあたり国立病院機構三重病院の倫理審査委員会での承認を受け、保護者の同意が得られたものに対して調査を行った。

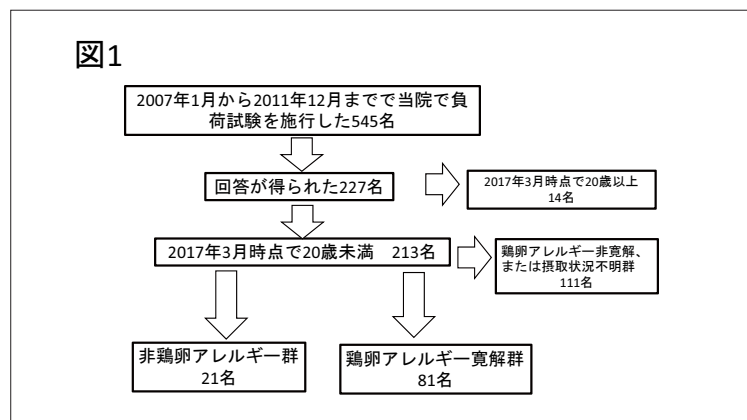
結果

545名に送付し、オンラインアンケートからは227名の回答が得られた。そのうち、2017年3月時点で20歳以上である14名と、調査時に鶏卵の摂取状態について、生卵を含めなんらかの除去を行っている111名を除外した102名を対象とした(図1)。

非鶏卵アレルギー児と鶏卵アレルギー寛解児

の患者背景を表1に示す。非鶏卵アレルギー児は21名(男女比13:8 年齢中央値12歳 95%CI 10-16歳)、鶏卵アレルギー寛解児は81名(男女比53:28 年齢中央値11歳 95%CI 10-12歳)であった。

両群で年齢、性別に差はみられないが、鶏卵アレルギー寛解児では牛乳アレルギーの合併が有意に多い傾向にあった。他の食物アレルギーやアレルギー合併症の割合には差が見られなかった。



解析対象者のフローチャート。同意が得られた中で、非鶏卵アレルギーと鶏卵アレルギーの寛解が明確なものを対象とした。

表1 解析対象者の患者背景

	非鶏卵アレルギー群	鶏卵アレルギー寛解群	P値	オッズ比(95%CI)
人数	21	81		
年齢中央値 (95%CI)	12 (10-16)	11 (10-12)	0.19	
性別 (男:女)	13:8	53:28	0.50	
食物アレルギー合併の既往 人数(%)	*			
牛乳	5 (23.8)	47 (58.0)	0.007	4.42(1.51-11.69)
小麦	6 (28.6)	31 (38.3)	0.46	1.55(0.55-4.47)
気管支喘息 人数(%)	10 (47.6)	40 (49.4)	0.62	0.76(0.28-1.92)
アレルギー性鼻炎 人数(%)	10 (47.6)	33 (40.7)	>0.99	1.00(0.40-2.71)
1歳以降最も早期に測定された 鶏卵特異的IgE抗体価 平均値UA/ml (95%CI)		卵白 6.86(4.70-10.02) オボムコイド 2.93(1.90-4.51)		
採血時の年齢中央値(95%CI)		2 (1-8)		

*非鶏卵アレルギー群の除去食物は、小麦29% 牛乳24% 魚33% ナッツ類19% 大豆19% 果物 14% 野菜10% エビ5% ゴマ5% たらこ5%

表2 2群間における鶏卵を含む食品の嗜好比較

食品	嫌いである割合 (%)		P値	オッズ比 (95%CI)
	非鶏卵アレルギー群	鶏卵アレルギー寛解群		
ウィンナー	14.3	5.0	0.38	2.11 (0.48-9.26)
コロッケ	0	5.0	0.58	1.05 (1.00-1.11)
からあげ	4.8	1.2	0.37	4.05 (0.24-67.59)
ハンバーグ	0	6.1	0.58	1.07 (1.01-1.13)
クッキー	14.3	12.8	1	1.13 (0.28-4.55)
ケーキ	15.0	15.2	1	0.99 (0.25-3.89)
カステラ	14.3	20.3	0.76	0.66 (0.17-2.51)
プリン	20.0	26.7	0.77	0.69 (0.21-2.30)
オムレツ	16.7	34.2	0.17	0.39 (0.10-1.45)
茶わん蒸し	35.3	51.3	0.29	0.52 (0.17-1.54)
マヨネーズ	15.8	25.4	0.55	0.55 (0.15-2.10)

表3 鶏卵アレルギー寛解群における嗜好と鶏卵特異的IgE抗体の関連

食品	卵白IgE抗体 平均値 UA/ml (人数)		P値	オボムコイドIgE抗体 平均値 UA/ml (人数)		P値
	嫌い	好き		嫌い	好き	
ケーキ	11.6 (12)	6.80 (66)	0.24	3.82 (12)	2.39 (65)	0.54
カステラ	13.7 (15)	5.70 (62)	0.12	3.98 (15)	1.39 (61)	0.25
プリン	13.9 (20)	4.93 (54)	0.023	4.95 (20)	1.31 (53)	0.069
オムレツ	17.4 (25)	3.49 (49)	<0.001	5.67 (25)	1.21 (48)	0.009
茶わん蒸し	10.4 (38)	3.87 (36)	0.006	5.52 (38)	0.77 (35)	0.0008
マヨネーズ	16.1 (20)	5.07 (57)	0.015	6.76 (20)	1.31 (56)	0.052

非鶏卵アレルギー児と鶏卵アレルギー寛解児において、鶏卵を含む食品の嗜好の比較を行うと、ハンバーグやコロッケなど鶏卵がたなぎに使用される程度のもは両群とも嫌いである児は少なかった。一方、有意差は見られないもの

の、鶏卵を比較的多く含む食品ではカステラ、プリン、オムレツ、茶わん蒸し、マヨネーズでは鶏卵アレルギー寛解群で嫌いと回答した児の割合が高い傾向であった。(表2)

鶏卵アレルギー寛解児に対して、嫌いな割合

表4 嗜好の違いがみられた食品の鶏卵特異的IgE抗体カットオフ値

卵白IgE					
食品	カットオフ値 (UA/ml)	感度 (%)	特異度 (%)	AUC	P 値
プリン	5.1	80.0	60.0	0.72	0.003
茶わん蒸し	6.8	65.8	66.7	0.68	0.006
マヨネーズ	6.8	80.0	59.7	0.68	0.015
オムレツ	8.4	80.0	71.4	0.78	<0.0001
オボムコイドIgE					
食品	カットオフ値 (UA/ml)	感度 (%)	特異度 (%)	AUC	P 値
プリン	1.7	75.0	59.5	0.66	0.026
茶わん蒸し	1.5	71.1	65.7	0.72	0.001
マヨネーズ	0.74	75.0	35.7	0.65	0.055
オムレツ	3.3	72.0	66.7	0.68	0.011

が15%以上あった食物について鶏卵を含む食品の嗜好と卵白またはオボムコイド特異的IgE抗体価を比較した。鶏卵を含む食品が嫌いな児のほうが、プリン、マヨネーズの卵白の特異的IgE値が有意に高値であった。オムレツ、茶わん蒸しに関しては、卵白、オボムコイドの両方で、有意にIgE値が高値であった(表3)。有意な差がみられた食品について、鶏卵特異的IgE抗体価のROC解析を行い、得られたカットオフ値を表4に示す。プリン、茶碗蒸し、マヨネーズなどは5.135-6.8 Ua/ml(クラス3)となり、オムレツは8.425Ua/ml(クラス3)と多少高い傾向にあった。オボムコイドも同様の傾向がみられていた。

考察

当院にて5年以上前に何らかの食物アレルギーがあった児に対して、現在の鶏卵を含む食物に対する嗜好についてオンラインアンケートで調査した。非鶏卵アレルギー群と鶏卵アレルギー寛解群で嗜好を比較すると、嗜好に有意差はみられなかった。だが、寛解群では鶏卵を比較的多く含む食品では嫌いである割合が高い傾向が認められた。さらに寛解群において1歳での鶏卵特異的IgE抗体価と現在の嗜好の関連を解析したところ、鶏卵を比較的多く含む食品を嫌い

と回答した児は特異的IgEが有意に高値であった。

味覚とは、口腔内の感覚器で受容され、神経伝導路に沿って大脳皮質の一次味覚野や一次体性感覚野に投射される。マウスを用いた実験では、離乳食によって、大脳皮質の食関連領域においてシナプス終末における神経伝達物質の放出に関与するsynaptosomal-associated protein 25 (SNAP25)の蓄積量が増加することが示されている³。また、子どもの食べものの嗜好を調査した縦断研究では2-3歳と4歳8歳の嗜好の変化に関して、2-3歳の時がそれ以降に比べ新しい食べ物に対して受容されやすいとの報告がある⁴。このため、幼少児に鶏卵を除去していると、鶏卵の味覚を獲得せず受容されにくい可能性がある。

鶏卵アレルギーは、乳児期に発症するアレルギーであり、2012以前の食物アレルギー診療ガイドラインでは、鶏卵、小麦、牛乳において、特異的IgE抗体価が高値であれば、1歳過ぎまで負荷試験を見合わせよう推奨されていた⁵。今回の症例は2006-2011年に当院で負荷試験を行っていた症例が対象であり、鶏卵を少量なら摂取できた可能性がある児に対しても、除去が行われていた可能性がある。そのため、鶏卵摂取開始が遅れることにより、2-3歳の味覚受容期を

逃してしまい、鶏卵含有量が多い食品に対して嫌いになった可能性がある。また、鶏卵アレルギー既往児において、プリンが嫌いな児の卵白のIgE値、オムレツ、茶わん蒸し、マヨネーズが嫌いな児の卵白、オボムコイドのIgE値が、有意に高値であったことは、IgE高値であるほうが、寛解までの時間がかかる⁶⁻⁷ため、2-3歳の味覚受容期に摂取開始時期に経口摂取できていない可能性がある。嗜好に差がみられた食物のカットオフ値は、Komataらの卵白特異的IgE抗体価のプロバビリティーカーブ⁸からプロットすると2歳以上での陽性予測率はおよそオムレツ73%、茶碗蒸しとマヨネーズ64%、プリン58%であり、この頃はまた除去が継続されていた可能性が強い。特にこれらの食品は鶏卵の加熱が比較的弱い食品であるため、これらの耐性獲得時期はさらに遅れていた可能性もある。

現在のガイドライン⁹では、経口負荷試験の方法について、負荷試験時の食品の摂取間隔や摂取回数、摂取量についてより詳細に記載されるようになった。これにより、総負荷量が多ければ症状が誘発される可能性が高い食物でも、少量を総負荷量とし、安全かつ積極的な経口負荷試験がなされる傾向にある。また、最近ではアトピー性皮膚炎に罹患した乳児では、鶏卵の摂取が遅いほど鶏卵アレルギーを発症するリスクが高まるというエビデンス¹⁰がでていることから日本小児アレルギー学会からも「鶏卵アレルギー発症予防に関する提言」が提唱されている¹¹。最近では、これらの早期摂取の取り組みや、鶏卵アレルギーを発症しても、必要最小限の除去となるように積極的な介入を行っている傾向にあることから、2-3歳の味覚形成時期には鶏卵が耐性獲得できている、もしくは発症予防できている可能性がある。そのため、今後の鶏卵アレルギー児の嗜好の変化に関して影響を与えるかが期待される。

本研究のリミテーションとしては、負荷試験

施行児を対象としたため、対照群である非鶏卵アレルギー児も何らかのアレルギーを持っていることが上げられる。また、Maslinらによると、イギリスの牛乳アレルギー児は、非牛乳アレルギー児に比べて苦味を好み、リボフラビン、ヨウ素、ナトリウム、セレンといった微量元素の摂取に違いがある¹²。鶏卵アレルギー既往群は、牛乳にも感作されている児も多く、鶏卵、牛乳ともに含む食材（プリン、ケーキ、ハム）に関して、牛乳アレルギーが嗜好の形成に関与している可能性がある。また、対照群として設定した非鶏卵アレルギー児の人数が少ないため、食物アレルギーが全く無い児を含めると嗜好の差がさらに生じていた可能性もある。今回の解析では鶏卵の除去期間や完全除去率が不明でありこれらを踏まえて解析することができなかったが、卵白とオボムコイドの特異的IgE抗体価と鶏卵を多く含む、または加熱が比較的弱い食品で嗜好に差がみられていたことから、耐性獲得時期の遅延が嗜好に影響を与えている可能性は高い。今後症例数を増やして非食物アレルギー児との比較により完全除去、部分除去が食物アレルギー児の体制獲得後の嗜好に影響するか検討する必要がある。

本論文の要旨は、第171回三重県小児科医会例会（2017年10月1日、津）で報告した。

本研究は、日本医療研究開発機構研究費の助成によっておこなわれた。

利益相反に関する開示：著者全員は、本論文の研究内容について開示すべき利益相反はありません。

（2017年10月5日受付）（2017年11月6日受理）

文献

- 1) Imai T, Sugizaki C, Ebisawa M. A Report on 2011 Nationwide Survey of Immediate

- Type Food Allergies in Japan (Supported by a Grant from "Consumer Affairs Agency, Government of Japan"). *Arerugi* 2016; 65: 942-6.
- 2) Ohtani K, Sato S, Syukuya A, et al. Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int* 2016; 65: 153-7.
- 3) 川上晋平. 食品産業における味覚研究最前線 食経験や味刺激がもたらす味覚認知の変化. *日本味と匂学会誌* 2015; 22: 21-5.
- 4) Skinner JD, Carruth BR, Wendy B, et al. Children's food preferences: a longitudinal analysis. *Journal of the American Dietetic Association* 2002; 102: 1638-47.
- 5) 宇理須厚雄, 近藤直実. 食物アレルギー診療ガイドライン. 協和企画 2012, 46-57.
- 6) Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, et al. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 210-5.
- 7) Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*.2007; 120: 1413-7
- 8) Komata T, Soderstrom L, Borres MP, et al. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007; 119: 1272-4.
- 9) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫, 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン. 協和企画 2016, 81-101.
- 10) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016, 81-101.
- 11) 小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 鶏卵アレルギー発症予防に関する提言. <http://www.jspaci.jp/modules/membership/index.php?page=article&storyid=205> (2017年9月28日現在) .
- 12) Maslin K, Grundy J, Glasbey G, et al. Cows' milk exclusion diet during infancy: Is there a long-term effect on children's eating behaviour and food preferences? *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 141-6.