

ニッポンハム食の未来財団 平成 30 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	新入大学生を対象とした成人食物アレルギー調査研究
フリガナ	オカダ ユウキ
代表者名	岡田 祐樹
所属機関 (機関名) (役職名)	昭和大学医学部小児科学講座 助教
本助成金による 発表論文, 学会発表	第 55 回 日本小児アレルギー学会 (2018 年 10 月 岡山) 2019 年韓国小児アレルギー学会 (KAPARD) (2019 年 5 月 韓国ソウル)

## 研究結果要約

### 【背景】

近年食物アレルギー(以下 FA)の有病率増加に伴い成人期の FA 有病率も増加傾向にあると予測されるが、その実態は十分には解明されていない。

### 【目的】

小児から成人への移行期である若年成人期の FA 有病率や特徴を明らかにする。

### 【方法】

1 次調査として、2018 年度に昭和大学に入学した新入学生全員を対象にアンケートを行い、自己申告に基づく食物除去割合及び医師診断に基づく FA 有病率を算出した。2 次調査として病型や発症年齢等さらに詳しいアンケートを、3 次調査としてアレルギー専門医による構造化面接及び皮膚ブリックテストを行い、FA 群、FA 疑い群、非 FA 群に分類した。4 次調査として、FA 疑い群に分類された対象に対し食物傾向負荷試験(以下 OFC)にて診断を確定した。

### 【結果】

1 次調査では 602 名中、593 名から回答を得た (平均  $18.3 \pm 0.7$  歳、男性 35.4%)。現在何らかの食物除去を行っている対象は 63 名(10.6%)、医師に食物アレルギーと診断されている対象は 30 名(5.1%)であった。2 次及び 3 次調査の解析対象となった 36 名のうち、食物アレルギー群は 10 名、

食物アレルギー疑い群は 20 名であった。4 次調査の結果、OFC に基づく FA 有病率は 2.0%であった。

#### 【結語】

本調査では 3 つの疾患定義（自己申告の食物除去、医師診断に基づく FA、OFC に基づく FA）による FA 有病率を算出した。今後の成人 FA 診療の基礎情報としてさらに調査を進めていきたい。

#### 研究目的

アレルギー疾患は先進国では国民病ともいわれ、本邦でも急激に増加している。中でも食物アレルギーは近年特にその傾向が著しい。食物アレルギーは小児に非常に多い疾病であるが、一般的に耐性化（治癒）しやすいと言われる主要原因食物（鶏卵・牛乳・小麦）でも耐性化率は 70%程度、それ以外の原因食物は 10-20%とされ、多くが成人以降も除去が必要となる<sup>1),2),3)</sup>。このため成人に持ち越している食物アレルギー患者は増えていることが予測される。またそもそも小児期よりも成人になって新規に発生する食物アレルギーも少なくない。例えば甲殻類や木の実類アレルギー、花粉症に関連した PFAS (Pollen Food Allergy Syndrome)、化粧品や職業に関連して経皮経粘膜感作から食物アレルギーを発症する例も最近問題視されてきている<sup>4)</sup>。しかし成人食物アレルギーを診療する医師の不足から、その実態はいまだ十分にはわかっていないのが現状である。国内では厚生労働科学研究において 2016 年に本邦のアレルギー疾患の記述疫学調査のデータベース化研究が行われている<sup>5)</sup>。同報告によれば成人対象の調査は 2 編のみで、いずれも単一施設での小規模のアンケート調査のみであり、我が国の成人食物アレルギーの実態が明らかになっているとはいえない。そこで今回、2018 年度に学校法人昭和大学へ入学する学生を対象に、食物アレルギー罹患状況やその病型精査を他のアレルギー疾患の調査と共に行い、小児から成人への移行期の食物アレルギーの有病率や特徴、傾向を明らかにし今後の成人食物アレルギー診療の基礎情報とする事を目的とした。

#### 研究計画及び研究手法

研究デザイン：横断的な疫学研究

方法：

対象)

2018 年度の学校法人昭和大学の医学部・保険医療学部・歯学部・薬学部の新入学生全員 (602 名) とした。

内容)

1 次調査から 4 次調査まで以下のように計画した。いずれの調査においても自由意志にて同意が得られた学生のみを対象とした。

■1次調査) 調査対象：全員

入学時に構造化された調査票を用いて行った。調査内容は以下の①-③の通りである。

- ① これまでに食物を食べて体調不良を来したことがあるか（食中毒を除く）
- ② 現在、何らかの食物を除去しているか
- ③ 現在、医師に食物アレルギーと診断されているか

■2次調査) 調査対象：1次調査において、②もしくは③に『はい』と回答した学生

これまでの症状が出た時の状況をより詳細な設問に記述式で回答してもらい、その診断の確からしさを高めた。

■3次調査) 調査対象：2次調査対象者かつインタビューに承諾を得られた学生

アレルギー専門医が2次調査票の記載内容および回答の不明瞭な点や不備のある点の確認を行い、病型（即時型、口腔アレルギー症候群（以下 OAS）型、）および診断の精度を高めた。また被疑食物に対して皮膚プリックテストを行った。プリック用エキスはアレルゲンスクラッチエキス®（トリイ薬品、東京）を用い、プリックエキスがない食物は実際の食物を用いて **prick to prick** を行った。皮膚プリックテストはガイドライン<sup>6),7)</sup>に基づいた手順で実施し、膨疹径 $\geq 3\text{mm}$ を陽性と定義した。

3次調査結果に基づき、対象を食物アレルギー群（以下 FA 群）、負荷試験で確認が必要な群（以下 FA 疑い群）、食物アレルギーでない群（以下、非 FA 群）に分類した。

FA 群は以下のいずれかに該当した場合とした。

1. 原因食物によって最近3年以内に、アナフィラキシーガイドライン<sup>8)</sup>で **Grade2** 以上の症状誘発歴があり、かつ皮膚プリックテスト陽性
2. 原因食物によって最近3年以内の口腔周囲に局限する皮膚粘膜症状があり、かつ皮膚プリックテストが陽性
3. 原因食物摂取後の運動によってアナフィラキシーが誘発される（以下 FDEIA）
4. 原因食物の経口免疫療法を実施中

FA 疑い群は、何らかの食物制限をしているものの上記条件に該当しない場合とした。

■4次調査) 調査対象：3次調査で FA 疑い群に分類された学生

オープン法にて食物経口負荷試験（以下 OFC）を実施して、食物アレルギーの診断を確定した。

統計解析)

背景及び各質問項目のカテゴリー変数については度数分布とパーセント値を、連続変数については平均及び標準偏差を用いて要約した。2群間の差について t 検定を、各カテゴリー変数と各疾患の有病率の関連についてはカイ二乗検定を用いた。有意水準値は両側検定 **0.05** とした。統計ソフトは SPSS を用いて解析比較を行った。

<当初の計画通りに実施できた内容> 上記の通り全て当初の計画通り実施できた

<計画通りには実施できなかった内容> 特記なし

<計画から外れて実施した内容> 特記なし

## 結果と考察

本調査結果の flowchart を示す (図 1)。

### 1 次調査)

602 名にアンケートを配布し、未回答 1 名、回答不備 8 名を除く 593 名(98.5%)を一次調査の解析対象とした。所属学部は医学部 121 名(20.1%)、歯学部 95 名(15.8%)、薬学部 223 名(37.0%)、保健医療学部 162 名(26.9%)であった。平均年齢は  $18.3 \pm 0.7$  歳、男性は 209 名(35.4%)であった。1 次調査でこれまで食物摂取による症状があった者は 76 名(12.6%)、現在何らかの食物除去を行っているとは回答した者は 63 名 (10.6%)、そのうち医師の診断に基づき食物除去を行っているとは回答した者は 30 名(全体の 5.1%、何らかの食物除去を行っているとは回答した者の 47.6%)であった。一次調査における原因食品の頻度を示す (図 2)。

### 2 次調査)

調査対象は 63 名であった。そのうち、協力が得られなかった 27 名を除いた 36 名を解析対象とした。平均除去品目数は  $2.7 \pm 2.4$  個、初回発症年齢は 0-6 歳が 7 名 (同 19.4%)、7-14 歳が 17 名(同 47.2%)、15 歳以降が 12 名(同 33.3%)であった。誘発摂取量は少量が 18 名(同 52.9%)、中等量が 9 名(同 26.5%)、一人前量が 7 名(同 20.6%)であった。症状誘発までの時間は、回答があった 28 名のうち 27 名(96.4%)が 2 時間以内であった。

### 3 次調査)

2 次調査と同様 36 名を解析対象とした。問診の結果、病型は即時型 20 名、OAS 型 18 名、FDEIA2 名、検査除去 3 名、非アレルギーと判断した食物は 6 名であった。なお、同一人物で即時型と口腔アレルギー症候群型を共に認めた対象者は 8 名いた。皮膚プリックテストは実施季節に入手可能であった 82 食物に対して行い、その陽性率は 82 食物中 31 食物(37.8%)であった。3 次調査の結果、FA 群は 10 名、FA 疑い群は 20 名、非 FA 群は 6 名であった。

### 4 次調査)

3 次調査で FA 疑い群に分類された 20 名を対象とした。20 名に対して改めて電話連絡をとった。連絡が取れなかった 5 名を除く 15 名に対して摂取の意思を確認した所、摂取希望があったのは 6 名 15 食材であった。手に入らなかった 3 食材を除く 12 食材に対して実際に摂取を行った。摂取の結果症状誘発されたのは 2 名であった。最終的に OFC に基づく食物アレルギーは 12 名 (一次調査対

象者の 2.0%) であった。本調査における疾患定義毎の結果を一覧で示す。(表 1)

本研究の主要な成果として若年成人期における 3 つの疾患定義 (自己申告の食物除去、自己申告の医師診断に基づく食物アレルギー、OFC に基づく食物アレルギー) による食物アレルギー有病率をそれぞれ算出した事が挙げられる。また、青年期以降新規発症割合、平均除去食物数や原因食物の頻度、病型頻度等、成人食物アレルギー診療の基礎となる多くの有用な情報を報告した。

本邦においては成人期のアレルギー調査数自体少ないが、その多くは自己申告に基づくものであり、本調査のように OFC に基づく正確な有病率を算出した点は非常に学術的価値が高いと考えた。本調査では医師の診断に基づく食物アレルギー有病率は自己判断での食物除去割合の約半数、OFC に基づく食物アレルギー有病率にいたっては自己判断での食物除去割合の約 1/5 であり、成人期の食物アレルギー診療がいかにも不必要な除去が行われているかを示している。

本調査結果により、本調査によって青年期以降に新たに発症したものは 33%に過ぎず、学童期からの持ち越し症例が多数を占めていた事が判明した。従来は年齢とともに自然緩解する例が多いと思われていたが、緩解せず成人期に持ち越す例も少なくないことが示唆される。

本研究の Limitation として、一般集団でなく私立の大学生のみを対象としている点、4 次調査において実際の摂取を希望しない学生が 60%いたため実際の有病率よりも低く出た可能性がある点が挙げられる。

本研究の成果は

- ・第 55 回 日本小児アレルギー学会 (2018 年 10 月 岡山)
- ・2019 年韓国小児アレルギー学会 (KAPARD) (2019 年 5 月 韓国ソウル)

でそれぞれ発表した。現在英文誌に投稿準備中である。

### 今後の研究活動について

今後は成人期においても最小限の除去となるよう啓蒙活動を進めると共に、成人期の食物アレルギー患者を診ることのできる医師の養成が急務である。

また、自然緩解が期待できない例を同定する方法を解明すると共に、自然緩解が期待できない例に対し早期に食事療法や OIT 等を行う事により耐性獲得を目指す取り組みが必要である。

今後も経時的に同様の調査を実施して、経年的な変化も明らかにする予定である。

## 参考文献

- 1) Ohtani K, Sato S, Syukuya A, Asaumi T, Ogura K, Koike Y, et al. Natural history of immediate type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int.* 2016;65:153-157.
- 2) Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr.* 2012;161:482-487.
- 3) Czaja-Bulsa G1, Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:12.
- 4) Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66:248-264.
- 5) 厚生労働科学研究費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声楽研究分野、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27年度総括・分担研究報告書（研究代表者赤澤晃）、2016
- 6) Zawodniak A, Kupczyk M, Gorski P, Kuna P. Comparison of standard and modified SPT method. *Allergy.* 2003;58:257-9.
- 7) Bernstein L, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:S1-148
- 8) Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66:248-264.

以上