

ニッポンハム食の未来財団 2019 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	家塵中の鶏卵抗原と鶏卵アレルギー発症の関連の解明
フリガナ	コジマ レイジ
代表者名	小島 令嗣
所属機関 (機関名) (役職名)	山梨大学大学院 総合研究部医学域 社会医学講座 助教
本助成金による 発表論文, 学会発表	未

研究結果要約

近年、食物アレルギーの発症に関して二重抗原曝露仮説が発表され、「食物抗原の経皮感作は食物アレルギー発症につながる」可能性がある。本研究は家塵中鶏卵抗原量の予測因子を明らかにし、また家塵中鶏卵抗原量が鶏卵アレルギーの発症と関連しているかを明らかにすることを目的とする。山梨県のエコチル調査の 6 歳時詳細調査に参加する児を対象とし、屋内の清掃頻度や鶏卵摂取頻度に関する質問票調査を実施した。さらに 2 週間の家塵中の鶏卵抗原を ELISA 法で測定し、家塵中の鶏卵抗原量の予測式を作成した。2020 年 4 月現在、102 名から同意が得られ、その内 98 名から家塵の回収し、87 名に対し ELISA 法による鶏卵抗原量測定が完了した。総鶏卵抗原量 (μg) の中央値は、1882.1 (範囲 10.1~31294.0) であった。87 名の内、6 歳現在も鶏卵アレルギーがある者は 2 名、過去に鶏卵アレルギーがあった者は 11 名であった。重回帰分析の結果、統計学的有意差はつかなかったものの、総鶏卵抗原量の予測要因として、卵摂取頻度と同居人数が関連している傾向がみ

られ、卵摂取頻度が多い場合や同居人数が多い場合に、総鶏卵抗原量が多い傾向がみられた。6 歳児の詳細調査の完了（2020 年 10 月）を待って最終的な鶏卵抗原量を予測するモデルを構築し、その予測式を用いて乳幼児期の家塵中の鶏卵抗原量を予測し、それが鶏卵アレルギーの発症と関連しているかを検証する予定である。

研究目的

近年、食物アレルギーの発症に関して「食物抗原の経皮感作は食物アレルギー発症につながり、経口摂取は経口免疫寛容を誘導して食物アレルギー発症を防ぐ」という二重抗原曝露仮説が発表された¹⁾。「経口摂取は食物アレルギーの発症を防ぐ」という仮説を受け、国立成育医療研究センターのグループは、生後 6 カ月未満でアトピー性皮膚炎を寛解させることのできた乳児を対象に、生後 6 カ月から加熱全卵粉末による連日摂取の介入のランダム化二重盲検比較試験（PETIT スタディ）を行った²⁾。その結果、加熱全卵粉末摂取群は 1 歳時における食物負荷試験（鶏卵）の陽性率が低かった。

二重抗原曝露仮説のもう一方の経路である「食物抗原の経皮感作は食物アレルギー発症につながる」という仮説に関して、環境中の食物抗原に注目した研究は限られている。Brough らは 359 名の児を対象とし「家塵中のピーナッツ抗原曝露は、ピーナッツアレルギー発症のリスクを高め、アトピー性皮膚炎があるとその効果は高まる」と報告している³⁾。しかし鶏卵アレルギーにおける家塵中の鶏卵抗原と経皮感作については未報告である。ただし Trendelenburg らは、ドイツ在住の子どものいる家庭の家塵中の鶏卵抗原を測定し、家庭内で鶏卵を消費すると家塵中の鶏卵抗原も増加すると報告している⁴⁾。しかし家塵中の鶏卵抗原量を予測する要因として、実際の家庭での卵料理の摂取頻度や清掃方法・頻度の検討はされていない。そこで本研究は、家塵中鶏卵抗原量の予測因子を明らかにし、また家塵中鶏卵抗原量が鶏卵アレルギーの発症と関連しているかを明らかにすることを目的とする。

「家塵中の鶏卵抗原曝露が鶏卵アレルギーのリスクを高める」という仮説が検証されることで、早期微量経口摂取以外の鶏卵アレルギーの発症予防アプローチが開発できることが期待される。こ

のアプローチは、特殊な機器や薬剤を必要とせず、また有害事象の発生も考えにくいことから、専門医の管理下でなくとも実施できると考えられる。したがって一般臨床医にとって有用な鶏卵アレルギー発症予防法となる可能性がある。

研究計画及び研究手法

本研究は、環境省が実施している「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の追加調査として行った。本研究の母体であるエコチル調査は全国 15 地域在住の約 10 万人の児を対象とした出生コホート調査であり、「環境要因が子どもの健康に与える影響を明らかにすること」を目的として 2011 年よりリクルートを開始した。当講座は、信州大学とともにエコチル調査甲信ユニットセンターを担っており、約 4000 人を追跡中である。エコチル調査では、質問紙郵送法を用いて胎児期より継続的に環境曝露、生活習慣、発達等を調査し、また一部の参加者（約 200 名）には詳細調査として発達検査、医学検査、血液検査（卵白 IgE、オボムコイド IgE 含む）、訪問による自宅の環境測定などを行っている。2019 年 4 月から 2020 年 10 月まで 6 歳児の詳細調査を実施している。

対象

山梨県内のエコチル詳細調査に参加中の 6 歳児、約 200 名

倫理的配慮

本研究は山梨大学医学部倫理委員会の承認を得ている（番号 1967）。

対象者からは書面によるインフォームドコンセントを得ている。

家塵中の鶏卵抗原測定

対象者の保護者に 2 週間の家塵収集を詳細調査の際に依頼し、郵送にて回収した。回収した家塵検体をふるい（2mm と 250 μ m）にかけ、ふるい下検体を fine dust として鶏卵抗原測定用検体とした。鶏卵抗原測定は FASTKIT エライザ Ver.III 卵（日本ハム株式会社）を用いて行った。鶏卵抗原濃度（ μ g/g dust）と fine dust (g)の積を総鶏卵抗原量とした。

質問紙調査

家塵中の鶏卵抗原量を予測する要因や食物アレルギー（鶏卵）の有無などを聴取した。家塵中の鶏卵抗原量を予測する要因としては、卵料理の摂取頻度、清掃頻度、同居人数、清掃範囲などを調査した。

統計解析

総鶏卵抗原量は右に裾を引いた分布であったため、対数変換した。鶏卵抗原量を予測するモデルを構築するため、総鶏卵抗原量を目的変数とした重回帰分析を行った。説明変数は先行文献を参考に、卵料理の摂取頻度、同居人数、幼児の人数、清掃頻度、清掃範囲とした。解析は SAS 9.4 を使用した。

計画通りには実施できなかった内容

2020 年 4 月現在、6 歳児の詳細調査を実施中である。詳細調査の終了後に最終的な解析を行い、鶏卵抗原量を予測するモデルを構築する予定である。その予測式を用いて乳幼児期の卵料理の摂取頻度や清掃頻度から乳幼児期の家塵中の鶏卵抗原量を予測し、それが鶏卵アレルギーの発症と関連しているかを検証する。

結果と考察

対象数

2020 年 4 月現在、詳細調査を受けた 102 名から本研究参加の同意が得られ、その内 98 名から家塵の回収をした。87 名に対し ELISA 法による鶏卵抗原測定が完了した。以下、87 名の解析結果を示す。

家塵中の鶏卵抗原量

回収した家塵検体量の中央値は 16.7g（範囲 4.3～69.5g）、fine dust 量の中央値は 3.3g（範囲 0.7

～38.2g)であった。fine dust の鶏卵抗原濃度 ($\mu\text{g/g dust}$) の中央値は、741.3 (範囲 11.5～19158.8) であり、総鶏卵抗原量 (μg) の中央値は、1882.1 (範囲 10.1～31294.0) であった。

鶏卵アレルギー

87 名の内、6 歳現在も鶏卵アレルギーがある者は 2 名、過去に鶏卵アレルギーがあった者は 11 名であった。

重回帰分析の結果

以下に総鶏卵抗原量の予測要因の表を示す。統計学的有意差は認められなかったものの、総鶏卵抗原量の予測要因として、卵摂取頻度と同居人数が関連している傾向がみられた。すなわち、卵摂取頻度が多い場合や同居人数が多い場合に、総鶏卵抗原量が多い可能性を示唆する結果であった。総鶏卵抗原量は、食卓などから床にこぼれ落ちた卵料理の一部である可能性が高いことを考慮すると、総鶏卵抗原量と卵摂取頻度および同居人数の関連の傾向は、合理的な結果であると考えられる。ただし、予測モデルとしては調整済み R^2 が 0.0053 と低く、鶏卵抗原量の予測モデルとしては、他の影響因子を検討する必要性があるなど課題もある。さらに対象数を増やした検討が必要である。

表. 総鶏卵抗原量の予測要因

		n	β	SE	p 値
切片		79	3.22	0.27	<.0001
卵摂取頻度					
	月 1～3 回	7	-0.04	0.26	0.89
	週 1～2 回	25	-0.08	0.18	0.67
	週 3～4 回	33	reference		
	週 5～6 回	8	0.15	0.24	0.54
	週 7 回	12	0.43	0.22	0.06
同居人数					
	2～3 人	15	0.14	0.22	0.52
	4 人	34	reference		
	5 人以上	36	0.25	0.16	0.12
幼児人数		85	0.10	0.12	0.38
清掃頻度					
	週 1～2 回	40	reference		
	週 3～5 回	20	-0.05	0.18	0.78
	週 6 回以上	25	-0.23	0.17	0.18
清掃面積(m ²)		83	0.00	0.00	0.57
調整済み R ² 0.0053					

所期の結果が得られたか

2020 年 4 月現在、6 歳児の詳細調査を実施中であるため、最終的な解析はできていないが、予備的解析からは総鶏卵抗原量の予測要因が明らかとなっている。6 歳児の詳細調査の完了を待って最終的な鶏卵抗原量を予測するモデルを構築し、その予測式を用いて乳幼児期の卵料理の摂取頻度や清掃頻度から乳幼児期の家塵中の鶏卵抗原量を予測し、それが鶏卵アレルギーの発症と関連しているかを検証する予定である。

残された課題

予備的解析から、総鶏卵抗原量の予測モデルは調整済み R² が 0.0053 と低く、このモデルで乳児期の鶏卵抗原量を予測することは現時点では課題がある。どのように家塵中の鶏卵抗原量と鶏卵アレルギーの発症を検証するかは検討が必要である。

学会や論文発表等の予定

2019 年 4 月から 2020 年 12 月

6 歳児のエコチル調査詳細調査に合わせて、家塵収集（約 200 名）及び ELISA 法による家塵中鶏卵抗原の測定を行う。

2021 年 1 月以降

データ解析を行い、論文発表執筆、学会報告を行う。

今後の研究活動について

2020 年 4 月現在、6 歳児の詳細調査を実施中であり、引き続き家塵検体の収集を継続する。6 歳児の詳細調査の完了を待って最終的な鶏卵抗原量を予測するモデルを構築し、その予測式を用いて乳幼児期の卵料理の摂取頻度や清掃頻度から乳幼児期の家塵中の鶏卵抗原量を予測し、それが鶏卵アレルギーの発症と関連しているかを検証する予定である。

参考文献

- 1) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. The Journal of allergy and clinical immunology 2008; 121: 1331-1336.
- 2) Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2017; 389: 276-286.
- 3) Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, Stephens AC, Irwin McLean WH, Turcanu V, Wood RA, Jones SM, Burks W, Dawson P, Stablein D, Sampson H, Lack G. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. The Journal of allergy and clinical immunology 2015; 135: 164-170.
- 4) Trendelenburg V, Tschirner S, Niggemann B, Beyer K. Hen's egg allergen in house and bed

dust is significantly increased after hen's egg consumption-A pilot study. Allergy 2018; 73: 261-264.

以上