

日本環境アレルギー学会雑誌

Journal of the Japanese Society of Environmental Allergy

JEA

Vol.31-2
2024年7月

日本環境アレルギー学会
JAPANESE SOCIETY OF ENVIRONMENTAL ALLERGY

目 次

総説

喫煙とアレルギー性炎症 内田 義孝、永田 真 ... 1

総説

アレルギー性鼻炎と環境変化 岡野 光博、金井 健吾
岡 愛子、赤松 摩紀 ... 9
山田まり恵、高木 嶺
小池 隆史

総説

食物関連アレルギー 鈴木慎太郎 17

総説

環境変化と成人食物アレルギーの今後 正木 克宜 25

総説

ペットアレルギー 堀向 健太 33

日本環境アレルギー学会会則 41

日本環境アレルギー学会役員 43

日本環境アレルギー学会雑誌投稿規定 44

総 説

喫煙とアレルギー性炎症

内田義孝^{1) 2)}、永田 真^{1) 2)}

1) 埼玉医科大学呼吸器内科

2) 埼玉医科大学アレルギーセンター

要 旨

喫煙は呼吸器疾患を始め、悪性腫瘍、虚血性心疾患、脳血管疾患、糖尿病など全身的に様々な悪影響を及ぼす。たばこの煙には、ニコチン、タール（400種類以上の有害な粒子成分の総称）、一酸化炭素など有害な物質が多く含まれる。喫煙により主に肺胞マクロファージ、好中球、CD8陽性T細胞などが関与する炎症病態が生じ、プロテアーゼを含む炎症分子の作用によって組織傷害が生じる。産生される過剰なオキシダントも組織傷害性があり、気道や肺の炎症病態を促進する。喘息などのアレルギー疾患に関しては、現在または過去の喫煙や、喫煙年数が喘息発症の危険因子であることが指摘されている。長期の喫煙は呼吸機能の低下を進行させ、喘息の重症度を上昇させる。さらに喫煙により、吸入ステロイドの効果が著明に減弱することも知られている。喫煙者のいる家庭では環境中のエンドトキシン濃度が上昇することが指摘されている。エンドトキシンは好中球活性化を介して、喘息の重要なエフェクター細胞である好酸球の組織集積を増強しえる。喫煙あるいは受動喫煙は、好中球性炎症のみならず好酸球を主体とするアレルギー性気道炎症に対しても、増強的に作用することが示唆される。

キーワード：喫煙、気管支喘息、好中球性炎症、好酸球性炎症

はじめに

喫煙は各種の呼吸器疾患に限らず、悪性腫瘍、虚血性心疾患、脳血管障害、また糖尿病など、全身性に様々な影響を及ぼすものと認識されてきた¹⁾。喫煙はまた、不妊あるいは早産など、妊娠や出産への不利益をもたらし、

さらに乳幼児突然死症候群などへの影響も指摘されている。気管支喘息などを含むアレルギー疾患に関しては、現在または過去の喫煙や、喫煙の年数が喘息発症の危険因子であることが指摘されてきた。本稿では喫煙のアレルギー性気道炎症に及ぼす影響について概略を述べることにしたい。

〒350-0495

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

埼玉医科大学呼吸器内科

内田義孝

電話/FAX：049-276-1319

E-mail address : dauchi@saitama-med.ac.jp

たばこの煙の諸成分の基本的な効果

たばこの煙には多くの有害成分が含まれるが、その有害成分のうち、タール、ニコチン、一酸化炭素は、喫煙による健康障害と非常に

強い関連性がある。一般にタールと呼ばれるのは4,000種類以上の有害な粒子成分の総称である。すなわちタールには、ベンゾピレン、ニトロソアミンなどの発がん物質が含有されており、またさらにヒ素やカドミウムなどの有害物質も含有されている。ニコチンは中脳に存在する腹側被蓋野の $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体と結合することで、ニコチン依存症が形成されえる²⁾。一酸化炭素は、肺胞壁毛細血管への拡散がきわめて早く、そしてヘモグロビンとの親和性が酸素と比較して200~300倍高いため、たばこを吸うことで血液中の一酸化炭素ヘモグロビン濃度が増加し、組織の酸素欠乏をきたしやすくなる。そして、これらの有害物質が、主流煙と比べて副流煙により多く含まれることは非常に重要な事実である。

気道に生じる炎症性変化

一般にたばこの煙にさらされると気道上皮細胞が活性化され、IL-8やIL-1 β に代表される上皮細胞由来の炎症性メディエーターが合成・放出され、好中球、マクロファージ、CD8陽性T細胞などの免疫担当細胞を集積させたり、あるいはそれらのエフェクター機能が発現する。この中で活性化された好中球はエラスターゼ、コラゲナーゼ、カテプシンGあるいはMatrix metalloprotease (MMP) -9などの組織傷害性のプロテアーゼ群を遊離しえ、新規産生系分子としては活性酸素種や、Leukotriene B4などの脂質性メディエーター群などの炎症性メディエーターを分泌し、そしてさらに好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps, NET)を形成しえる。過剰なNET形成(NETosis)は線維芽細胞を刺激したりしつつ、特にTh17免疫反応系などの活性化を誘導し、好中球性炎症のさらなる増強の一因ともなる。喘息におけるたばこの喫煙は、基本的には非Type2炎症を誘導すると考えられてきたが、アレルゲン

誘導性の経路、DNA誘導性T2反応を引き起こすNETosis、たばこの煙によって誘導されるIL-33や胸腺間質リンパポエチン(TSLP)、IL-25などのアラミンの放出等により、T2-Highの好酸球性炎症が共存してくる可能性も想定される。すなわち喫煙と喘息に関連した炎症は、T2-HighまたはT2-Low炎症、組織リモデリング、副腎皮質ステロイドの不感受性、宿主応答反応性の障害などを引き起こし、これらが相まって、喘息を有する現在および過去の喫煙者における臨床転帰の一因となってくる³⁾。

喫煙が気管支喘息の病態に与える影響

1) 気道炎症に対する影響

一般に、喘息は喫煙により最も影響を受けやすいアレルギー疾患と考えられるであろう。喘息における慢性気道炎症は基本的にはT2炎症が主体をなしており、エフェクター細胞としてはマスト細胞あるいは好酸球などが主体と認識されている。かかる喘息の気道炎症に対して喫煙が及ぼす効果のプロファイルについては、必ずしも一定の見解が得られているわけではなく、好酸球性炎症、また好中球性炎症のいずれにも寄与しえる可能性が想定されている。例えば誘発喀痰中の細胞分画を比較した研究では、喫煙者は非喫煙者と比較して好中球分画が大であって、好酸球分画が少ないことが報告されている⁴⁾。一方、喫煙者では、加齢により末梢血好酸球数の増加を認めることが指摘されており、喫煙が好酸球性気道炎症の持続に関与する可能性も考察されている⁵⁾。喫煙者のいる家庭では生活環境中に、エンドトキシンの本体であるlipopolysaccharide (LPS)濃度が上昇することが指摘されている⁶⁾。このLPSが好酸球を主体としたアレルギー性炎症を増強する可能性が指摘されている。例えばマウスでのアレルゲン感作実験モデルにおいて、感作アレルゲンと同時に低濃度LPSを吸入させると、ア

レルゲン誘発による好酸球性炎症が増強されることが指摘されている⁷⁾。吸入ステロイド療法を施行中のアトピー型喘息患者では、感作アレルゲンを吸入させても下気道での好酸球活性化は生じないが、アレルゲンとともにLPSを吸入させると、その後の気管支肺胞洗浄液中の好酸球特異顆粒蛋白濃度が増加が惹起される⁶⁾⁸⁾。好酸球はLPSの受容体であるToll-like receptor 4 (TLR 4) を基本的に発現していないため、これらの現象においては、TLR 4 を発現する他の免疫担当細胞が活性化され、その作用等の結果として好酸球性炎症が増強したものと推定される。この機序と関連して、筆者らは代表的なTLR 4 発現細胞である好中球をLPSで刺激すると、好中球単独あるいはLPS単独の場合では発現しない、好酸球の基底膜通過遊走反応が著明に誘導されることを確認している⁹⁾。すなわちTLR 4 を介して活性化した好中球が、好酸球の基底膜通過を容易とせしめる各種炎症性分子の放出などを介して、好酸球性気道炎症を増強させる機序が推定される。以上から、喘息などのアレルギー性気道疾患で、受動喫煙などでLPSの吸入曝露が生じえる環境においては、TLR 4 発現細胞の活性化等を介して好酸球性気道炎症が増強されると推定される。これと関連して近年、喫煙経験者では基礎疾患の存在の有無に拘わらず、気道での好酸球顆粒蛋白の沈着が血中好酸球数と関連してみられることが指摘されている¹⁰⁾。また好中球性炎症が好酸球性炎症と混在した場合には抗IL-5中和抗体の作用が減弱することが示されており、かかる病態は治療に抵抗性の可能性がある¹¹⁾。なお喫煙刺激による肺泡マクロファージの活性化によりTNF- α などの産生が誘導されると、血管内皮細胞のIntracellular adhesion molecule (ICAM) -1 発現が増強してこれが好酸球の組織流入を円滑にせしめる可能性がある¹²⁾。また喫煙は2型自然リンパ球 (Group 2 Innate lymphocytes、ILC2) の

生存延長作用などを発揮するTSLPの、気道上皮細胞からの産生を増強することなども指摘されている¹³⁾。BALB/cマウスでの実験では、タバコ煙の抽出物またはPBSを7日間鼻腔内に曝露したところ、肺中のTSLPのmRNA発現量が増加したことが確認されている¹⁴⁾。かかる作用等によってILC2の効果が増強すれば、ILC2由来のIL-5などT2サイトカインの気道における供給源となりえるが、喫煙による気道炎症形成においてこのような機序がどの程度寄与するかについては、今後の検討が必要とおもわれる。以上、喫煙による喘息の気道炎症病態の修飾についての概要を図1にまとめた。

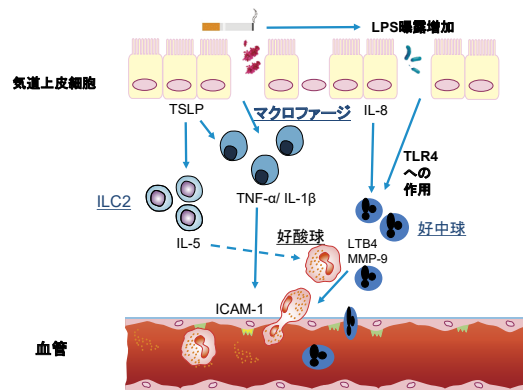


図1. 喫煙によるアレルギー性気道炎症の修飾の可能性

2) 気道過敏性に対する影響

気管支喘息では慢性気道炎症の存在などによる気道過敏性の亢進が病態形成に重要な役割を演じるが、喫煙は気道過敏性を非特異的に亢進させる。Burneyらは、18～64歳の一般成人511名に対してヒスタミンに対する気道過敏性について調べたところ、14%に気道過敏性の亢進を認めた。この要因として40歳以下ではアレルギー性素因の関与が大きく、40歳以上では喫煙の影響が最も大きい原因であると報告している¹⁵⁾。かかる喫煙による気道過敏性亢進の機序として、喫煙により発生する活性酸素による気道上皮中

のヒスタミン分解酵素の障害などが考えられており、喫煙がヒスタミン分解酵素を抑制することで、ヒスタミンが気道内に長時間残り、気道過敏性を増す機序が推測されている。Hospersらは、ヒスタミンによる気道過敏性の亢進は死亡の予測因子であり、その影響は喫煙者においてより強く認められたと報告している¹⁶⁾。その他、前述のように喫煙あるいは受動喫煙は好酸球性気道炎症を増強する可能性があり、好酸球の特異顆粒蛋白の放出を介する機序などを介しても、気道過敏性がさらに亢進することなどが考えられる。

3) 呼吸機能に対する影響

喫煙は喘息、非喘息にかかわらず呼吸機能を低下させる。Jamesらの報告によると、非喫煙者の1秒量の低下の平均値は、男性で36ml/年、女性で24ml/年である。男性喘息患者の1秒量の低下では、非喫煙例で39ml/年、既喫煙例43ml/年、軽度喫煙例で48ml/年、重喫煙例で53ml/年であった¹⁷⁾。1秒量の経年変化を示す曲線は、非喫煙非喘息例で最も緩やかであるが、喫煙喘息例で最も低下している。非喫煙（既喫煙を含む）喘息例と喫煙非喘息例はその中間に位置しており、喫煙喘息例の呼吸機能の低下は喫煙と喘息の両因子の相加作用であると結論付けられている。

4) 喘息治療に対する影響

喫煙は、喘息治療に必要不可欠である吸入ステロイド薬（Inhaled corticosteroid, ICS）の効果を減弱させる。喫煙喘息患者では、ステロイドの内服投与あるいはICSを長期投与した場合に得られる朝・夕のピークフロー値、1秒量、気道過敏性、喀痰中好酸球数の改善効果が、非喫煙患者と比較して乏しいことが報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。喫煙によるステロイドの作用の減弱には様々な機序が推定されているが、ステロイド抵抗性の機序の一つとして、炎症性サイトカインの転写活性を抑制するヒストン脱アセチル化酵素失活の関与な

どが報告されている²¹⁾。なお主として吸入ステロイドの補助薬として用いられるロイコトリエン受容体拮抗薬に関しては、喫煙の影響を受けないという報告がある¹⁹⁾。

5) 喘息発症に与える影響

気管支喘息は複数の個体要因と環境要因の相互作用の結果として発症し、その表現型はきわめて多彩である。個体要因としては、家族歴および遺伝的要因、性差、アレルギー素因、早産児・低出生体重児、肥満、気道過敏性などがあげられる。環境要因としては、アレルゲン曝露、呼吸器感染症、喫煙、大気汚染、鼻炎、食物などがあげられる。中でも喫煙に関しては、小児喘息の発症と受動喫煙との関連性については数多くの報告があり、受動喫煙と小児アレルギー疾患の関するシステムレビューの中で見解が述べられている。そこでは、小児喘息の発症や重症化、呼吸機能低下に関して、受動喫煙が強く関連しており、受動喫煙を防ぐことの重要性が推奨されている²²⁾。成人喘息においても、近年、自身の喫煙や受動喫煙が、呼吸器症状の発現や喘息発症に関与していることが報告されている^{23) 24)}。しかし、気管支喘息発症の定義が一定していないことや、患者からの申告に基づいているものなども少なくない。厚生労働省がまとめた喫煙と健康に関する報告では、科学的証拠は因果関係を示唆しているが十分ではないとされている。成人において、喫煙により喘息自体が発症するかという問いに関しては、現時点で明確な結論が出ているとは言い難く、今後の更なる検討が必要であると考えられる。

おわりに

喫煙は好中球性炎症のみならず、アレルギー性疾患でみられる好酸球性炎症の修飾因子としても寄与しえると考えられる。喫煙あるいは受動喫煙がある環境では、アレルギー患者の好酸球性を主体とする気道炎症は増強さ

れる懸念がもたれる。禁煙の重要性については論を待たないものの、かかる喫煙の関与する炎症病態の、アレルギー疾患への影響については更なる解明が望まれる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：
永田真 講演料：アストラゼネカ、GSK、サノフィ、ノバルティス

文献

- 1) Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519-1528
- 2) Changeux JP, Bertrand D, Corringier PJ, et al. Brain nicotinic receptors: structure and refulation, role in learning and reinforcement. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 26: 198-216
- 3) Neil C, Riccardo P, Don D. Cigarette smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 2783-2797
- 4) Chalmers GW, Macleod KJ, Thomson L et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120: 1917-22.
- 5) Nagasaki T, Matsumoto H. Influences of smoking and aging on allergic inflammation in asthma. *Allergol Int* 2013; 62: 171-9.
- 6) Thorne PS, Mendy A, Metwali N, et al. Endotoxin Exposure: Predictors and Prevalence of Associated Asthma Outcomes in the United States; *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192: 1287-1297.
- 7) Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med*. 2002; 196: 1645-1651.
- 8) Berger M, de Boer JD, Bresser P, et al. Lipopolysaccharide amplifies eosinophilic inflammation after segmental challenge with house dust mite in asthmatics; *Allergy* 2015; 70: 257-264.
- 9) Nishihara F, Nakagome K, Takehito K, et al. Trans-basement membranemigration of eosinophils induced by LPS-stimulated neutrophils from human peripheral blood in vitro. *ERJ Open Res* 2015; 1(2): 3-2015.
- 10) Maetani T, Tanabe N, Sato A, et al. Association between blood eosinophil count and small airway eosinophils in smokers with and without COPD. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00235-2023
- 11) Moermans C, Brion C, Bock G, et al. Sputum type 2 markers could predict remission in severe asthma treated with anti-IL-5. *Chest* 2023; 163: 1368-1379
- 12) Nagata M, Nakagome K, Soma T. Mechanisms of Eosinophilic Inflammation. *Asia Pac Allergy* 2020; 10: e14.
- 13) Takai T. TSLP expression: cellular sources triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int*. 2012; 61: 3-17
- 14) Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, et al. Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to T(H) 2-type immune responses and airway inflammation.; *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 1208-1214.
- 15) Burney PG, Britton JR, Chinn S, et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax* 1978; 42: 38-44.
- 16) Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 355: 1313-7.
- 17) James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study the effects of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 109-14.
- 18) Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 226-30.
- 19) Lazarus SC, Chinchilli VM, Rolling NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 783-90.

- 20) Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308-11.
- 21) Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 636-45.
- 22) 池田政憲、寺川知伸、是松聖悟 他. 受動喫煙と小児アレルギー疾患に関するシステマティックレビュー. *小児アレルギー学会誌*. 2021; 35(2): 152-169.
- 23) Jamrozik E, Knuiman MW, James A, et al. Risk factors for adult-onset asthma: A 14-year longitudinal study. *Respirology* 2009; 14: 814-21.
- 24) Anto JM, Sunyer J, Basagan X, et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: a populationbased international cohort study. *Allergy* 2010; 65: 1021-3

Smoking and allergic inflammation

Yoshitaka Uchida^{1) 2)}, Makoto Nagata^{1) 2)}

1) Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

2) Allergy Center, Saitama Medical University

Abstracts

Smoking can be harmful and affect not only respiratory diseases, but also a variety of pathological condition including malignant tumors, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, diabetes mellitus systemically. Cigarette smoke contains high levels of nicotine, tar (a generic term for more than 4,000 harmful particle constituents), carbon monoxide, and other toxic substances. Smoking causes inflammatory conditions involving immune cells including alveolar macrophages, neutrophils, and CD8-positive T cells, and inflammatory molecules derived from those cells including protease and other factors induce tissue injury. The excess oxidants also enhance tissue damages and inflammatory conditions in the airways and lung. With regard to allergic diseases such as bronchial asthma, current or past smoking and the years of smoking have been noted as risk factors for the development of asthma. Long-term smoking progressively decreases respiratory function and increases asthma severity. It is also known that smoking markedly attenuates the effect of inhaled corticosteroid. It has been noted that environmental endotoxin levels are elevated in homes with smokers, and endotoxin-stimulated neutrophils can induce transmembrane migration response of eosinophils. Thus, smoking and passive smoking act to augment not only neutrophilic but also eosinophilic inflammation observed with allergic diseases.

Key words:

smoking, asthma, neutrophilic inflammation, eosinophilic inflammation

総 説

アレルギー性鼻炎と環境変化

岡野光博¹⁾、金井健吾^{1, 2)}、岡 愛子^{1, 3)}、赤松摩紀^{1, 4)}
山田まり恵¹⁾、高木 嶺¹⁾、小池隆史¹⁾

1) 国際医療福祉大学成田病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 姫路赤十字病院 耳鼻咽喉科頭頸部外科

3) ノースウェスタン大学 医学部アレルギー免疫学

4) 順天堂大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸科

要 旨

アレルギー性鼻炎の有病率は1998年から10年ごとに約10%ずつ増加している。特にスギ花粉症で顕著であり、2019年での有病率は38.8%であった。増加の一番の要因は、環境中のヒノキ科花粉（スギ・ヒノキ）の抗原量増加と考えられる。ヒノキ科樹木は南極以外の全ての地域で自生するため、ヒノキ科花粉症は日本に留まらずグローバルな問題となっている。日本の国土の2割がヒノキ科林となっている。スギの花粉生産能力は樹齢30年生以上で急増し50年生でピークとなる。現在のスギ人工林の樹齢は60年生が多いため、スギ花粉飛散については現在が飛散のピークであると思われる。一方、昭和50年以降はヒノキの植林が多くなされており、地域によっては今後ヒノキ花粉飛散量とヒノキ花粉症の増加が危惧される。アレルギー性鼻炎の根治的治療はアレルゲン免疫療法である。標準化スギ花粉エキスをを用いた免疫療法はヒノキ花粉症にもある程度の効果はあるが、ヒノキ花粉飛散量の多いシーズンでは効果が減弱する。現在、AMED研究でヒノキ花粉抗原の標準化が試みられている。標準化されたヒノキ花粉抗原を用いた皮膚試験や舌下免疫療法の開発が望まれる。

キーワード：アレルギー性鼻炎、花粉症、花粉飛散、アレルゲン免疫療法、標準化抗原

はじめに

アレルギー性鼻炎、特にヒノキ科花粉症は近年増加し、さらに重症化が顕著である。他

のアレルギー疾患と同様に、アレルギー性鼻炎は遺伝要因と環境要因が複雑に関与し発症する。アレルギー性鼻炎増加の環境要因としては、抗原量の増加が第一と考えられる¹⁾。本稿ではヒノキ科花粉症増加の環境因子としてヒノキ科花粉（スギ、ヒノキ）を取り上げ、ヒノキ科花粉の飛散動向、ヒノキ科花粉抗原を用いたアレルゲン免疫療法の効果と限界、著者らがAMED免疫アレルギー疾患実用化

〒286-8520

千葉県成田市公津の杜4-3

国際医療福祉大学医学部耳鼻咽喉科学

岡野光博

TEL : 0476-20-7701

E-mail : mokano@iuhw.ac.jp

研究事業で展開している「重症化ゼロを目指したスギ・ヒノキ花粉症に対するアレルギー免疫療法の開発」とその背景などについて概説する。

アレルギー性鼻炎有病率の推移

耳鼻咽喉科医とその家族を対象とした全国疫学調査より、鼻アレルギーの有病率は1998年から10年ごとに約10%ずつ増加していることが明らかとなった²⁾。特にスギ花粉症で顕著であり、2019年の調査での有病率は38.8%であった。スギ以外の花粉症も増加しており、2019年の調査での有病率は25.1%であった(図1)。イネ科やキク科花粉症に加えヒノキ花粉症の増加が示唆される。スギ花粉症の増加は5歳以降60歳代まで幅広い年齢層で観察できるが、特に5-9歳では10年ごとに有病率が倍増し、2019年の調査での有病率は30.1%であった(図2)。

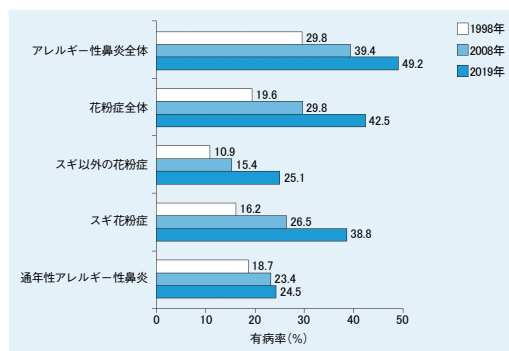
ヒノキ科樹木の分布とヒノキ科花粉症

スギおよびヒノキは共に裸子(球果)植物門マツ綱マツ目ヒノキ科に属する。スギは以前、マツ目スギ科に分類されていたが、DNA解析による系統学手法によってスギ科

はヒノキ科のスギ亜科スギ属となった。したがってイネ科花粉症やキク科花粉症と同様に、スギ花粉症やヒノキ花粉症はヒノキ科花粉症のひとつと言える³⁾。

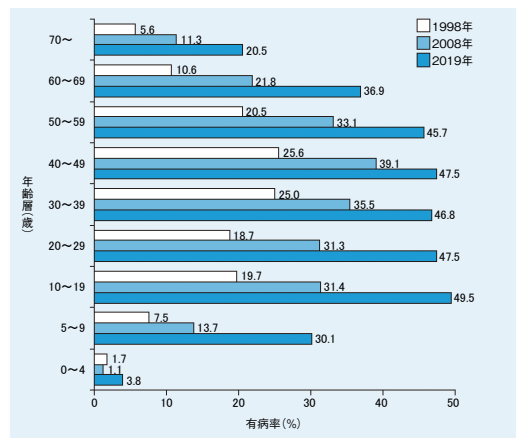
ヒノキ科樹木は南極以外の全ての地域で自生する。現在、7亜科32属162種が確認されている。わが国では、スギ・ヒノキ以外のヒノキ科花粉としてはネズミサシ属のネズ(ネズミサシ、ムロ)やハインズ、イブキ属のビャクシン、アスナロ属のヒバなどがある。これらの花粉はスギのような突起(パピラ)を有しておらず、外観的にはヒノキ花粉とはサイズの大小を認めるのみである⁴⁾。従って、外観のみでヒノキ花粉と完全に区別することは難しい。

一方、海外で花粉症の原因となるヒノキ科樹木としては、地中海地方のホソイトスギ(Italian cypress: *Cupressus sempervirens*)、北半球北部の西洋ネズ(Common juniper: *Juniperus communis*)、北米のアリゾナイトスギ(Arizona cypress: *Cupressus arizonica*)、マウンテンシダー(Mountain cedar: *Juniperus ashei*)、エンピツビャクシン(Eastern red cedar: *Juniperus virginiana*)などがある。特に地中海沿岸、中央アジア~中国~日本、北米



(文献2から)

図1：アレルギー性鼻炎の有病率の変化



(文献1より)

図2：1998年、2008年、2019年の年齢層別スギ花粉症有病率

でヒノキ科花粉の飛散は多く、ヒノキ科花粉症は日本に留まらずグローバルな問題となっている。例えば地中海沿岸ではヒノキ科花粉症は3倍に増加しており、地球温暖化による飛散期間が延長の影響が示唆されている³⁾。

ヒノキ科花粉の飛散動向

日本の国土の7割は森林であり、そのうちの約4割(1,020万ha)が人工林である。人工林の約7割がヒノキ科(スギ・ヒノキ)であり、すなわち日本の国土の2割がヒノキ科林ということになる。その内訳は、スギの植林面積が445万haであるのに対し、ヒノキの植林面積はスギの約59%となる260万haと報告されている。ヒノキの植林面積は北海道や沖縄県ではほとんどなく、また福島県を除いた東北地方の各県、あるいは日本海に面した新潟県や北陸地方では1万haに満たない。一方、関東地方以西のほとんどの県で、数万～数十万haの広い植林面積を有している。岐阜県、三重県、和歌山県、岡山県、広島県、高知県、長崎県など15府県ではヒノキの植林面積がスギのそれを上回る⁵⁾。

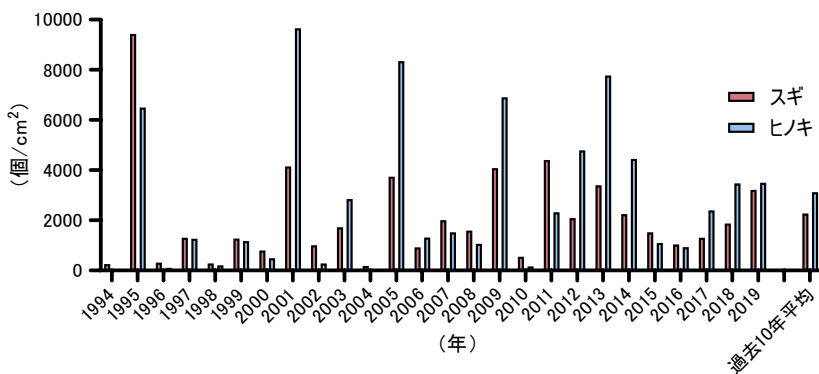
スギの花粉生産能力は樹齢30年生以上で急増し50年生でピークとなり、その後も高いレベルで維持される⁶⁾。現在のスギ人工林の樹齢は60年生が多い。スギ花粉飛散につ

いては現在が飛散のピークであると思われる。また花粉飛散量については、以前は隔年増減現象すなわち1年おきに大量飛散と少量飛散を繰り返すことが顕著であったが、近年では少量飛散年が減少し毎年大量飛散がみられることが多い。原因は不明であるが、スギ樹木の成熟や地球の温暖化などの影響が考えられる。

昭和50年以降はヒノキの植林が多くなされているため、地域によっては今後ヒノキ花粉飛散量とヒノキ花粉症の増加が危惧される⁷⁾。例えば京都府においては、2000年以降はヒノキ花粉飛散数がスギ花粉飛散数を上回る傾向にある(図3)⁸⁾。広島県においても、1996年から2018年までの総飛散数はヒノキ花粉で増加傾向にある。また飛散日数はスギ花粉で有意に減少しているが、ヒノキ花粉ではわずかに増加傾向にある⁹⁾。

ヒノキ科花粉症に対するアレルギー免疫療法

アレルギー性鼻炎の根治的治療はアレルギー免疫療法であり、投与ルートによって皮下免疫療法と舌下免疫療法がある。安全性や利便性の面から舌下免疫療法が普及している。わが国ではスギ花粉舌下錠が花粉症に対する唯一の舌下免疫療法治療薬である。最近、スギ花粉舌下錠を用いた3年間の舌下免疫療法



(文献8より筆者作成)

図3：京都府立医科大学におけるスギ・ヒノキ花粉飛散数
(1994年～2019年)

は、治療終了後も2シーズンに渡りプラセボと比較し有意な症状抑制効果を維持することが報告された¹⁰⁾。すなわち、抗ヒスタミン薬などの薬物療法と異なり、スギ花粉舌下錠による免疫療法はスギ花粉症の自然経過を修飾する作用が示された。

標準化スギ花粉エキスをを用いた免疫療法はヒノキ花粉症にもある程度の効果はあるが、ヒノキ花粉飛散量の多いシーズンでは効果が減弱することを経験する^{11, 12)}。一方、スギ花粉舌下錠を用いた臨床試験(治験)のpost-hoc解析ではヒノキ花粉飛散期にも有意な症状改善効果がみられる¹³⁾。しかしながら最近行われた全国多施設での実地診療下の実態調査では、スギ花粉舌下錠による免疫療法を受けた患者のうち、ヒノキ花粉飛散期に症状を有する患者の約40%ではヒノキ花粉飛散期での効果がスギ花粉飛散期よりもやや悪い・悪いことを自覚した(図4)¹⁴⁾。ヒノキ科花粉症全体としてはスギ花粉抗原を用いた舌下免疫療法はヒノキ花粉症に有効であるが、患者個々のレベルではヒノキ花粉症への効果が減弱する例が少なからず存在すると言える。

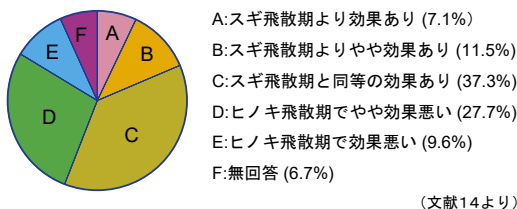


図4: スギ花粉抗原による舌下免疫療法のヒノキ科花粉飛散期への効果の自覚

この要因の1つとして、スギ花粉エキスをを用いた免疫療法ではヒノキ花粉抗原に対する免疫寛容を充分には誘導できない可能性が指摘されている。末梢血単核細胞のスギ花粉粗抗原に対するIL-5産生は、免疫療法を受けていない非免疫療法群に比較して皮下免疫療法を受けている免疫療法群で有意に低下する。一方、ヒノキ粗抗原に対するIL-5産生は免疫

療法群では低いものの、非免疫療法患者との間には有意な差を認めなかった¹⁵⁾。

以上の結果からはヒノキ花粉に有意に存在するアレルゲンコンポーネントの存在が示唆される。その候補としてCha o 3がある^{16, 17)}。Cha o 3は分子量約60kDaのCellulase(セルロース分解酵素)である。Cha o 3に相同するスギ花粉Cellulaseも同定され、Cry j 4と命名されたが、スギ花粉におけるCry j 4の含有量はヒノキ花粉におけるCha o 3含有量と比較して微量であった。患者の約35%はリコンビナントCry j 4により好塩基球が活性化する¹⁸⁾。Cha o 3に対する末梢血単核細胞からのIL-5産生は皮下免疫療法で抑制されるが、Cry j 1やCry j 2さらにはCha o 1に対するIL-5産生よりも高値に維持される¹⁶⁾。さらに最近では制御性分子であるIL-10やIgG4の解析が進められ、スギ花粉抗原を用いた舌下免疫療法ではCha o 3によるIL-10やIgG4の産生誘導が十分に引き起こされないことが示された¹⁹⁾。以上の結果は、Cha o 3も含めヒノキ花粉に存在するCha o 1やCha o 2以外のコンポーネントによって免疫療法の効果が修飾される可能性を示唆している。

AMED研究「重症化ゼロを目指したスギ・ヒノキ花粉症に対するアレルゲン免疫療法の開発」

以上の知見や課題を背景に、2021年度よりAMED免疫アレルギー疾患実用化研究事業として「重症化ゼロを目指したスギ・ヒノキ花粉症に対するアレルゲン免疫療法の開発」が展開されている。研究の柱は、ヒノキ花粉抗原の標準化、ヒノキ花粉症の遺伝子型の同定、ヒノキ花粉症と免疫療法の効果に関する実態調査などである。

アレルゲン免疫療法の開発の第一歩は標準化抗原の作成である。診断や治療に使用される抗原は、製造方法や製造ロットにより品質が異なるため、抗原の標準化、すなわち力価が一定となる抗原の作成や調整が必要であ

る。わが国ではこれまでにスギ花粉抗原とダニ抗原の標準化がなされている。抗原の標準化は、アレルギー患者の皮内反応試験による反応閾値に基づき行われる。さらに製造ロットの力価は特定のアレルゲンの含量の測定など、適切な代替 *in vitro* 試験によって決定される²⁰⁾。

そこで、ヒノキ花粉抗原の標準化に関する研究を行った²¹⁾。すなわち国内で採取されたヒノキ花粉を入手し、これまでに標準化がなされたスギ花粉抗原、ダニ抗原の精製法と同様の手技であるグリセリン抽出法を用いて 1:20 溶液となる水溶性タンパク質を GMP グレードに準じた方法で抽出し、標準品候補となるヒノキ花粉原液 (ロット AA) を製造した。ロット AA のエキスを原液中のタンパク濃度は 4.7 mg/mL、アレルゲン濃度は Cha o 1 が 18.8 μ g/mL、Cha o 3 が 1.1 μ g/mL であった。さらに品質および安全試験を行った。原液から 3 倍希釈系列のエキスを調製した。血清ヒノキ特異的 IgE 抗体価が 2 以上のヒノキ花粉症患者 61 名に対して、本エキスをを用いた皮内テストで反応閾値を測定した。解析対象となった 55 名の皮内反応閾値の平均希釈倍率は $3^{6.4}$ 倍 = 1,131 倍となった。すべての濃度で重篤な有害事象は認めなかった。FDA 方式に準拠すると、本抗原エキ스는 10 AU/mL 相当となった。今後は、ロット AA ヒノキ花粉抗原エキスをレファレンスとして、ヒノキ花粉抗原の皮膚反応エキスや舌下免疫療法エキスを開発する予定である。

おわりに

以上、環境変化とアレルギー性鼻炎について、ヒノキ科花粉 (スギ、ヒノキ) を取り上げた。ヒノキ科花粉飛散の増加はヒノキ科花粉症の増加や重症化を介して国民生活に多大な影響を与えている。政府も花粉症対策の柱として、発症等対策や飛散対策とともに発生源対策、すなわちスギ人工林の伐採・植替え

の加速化、スギ材の需要拡大、花粉の少ない苗木の生産拡大などを挙げている。抗原の除去・回避に代表される環境のコントロールは、アレルギー性鼻炎対策の根幹である。政府の花粉症対策が進むことを期待するとともに、ヒノキ科花粉のアレルゲンコンポーネントの探索やヒノキ科花粉症の適切な診断・治療法の開発が望まれる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：
岡野光博 講演料：大鵬薬品工業、田辺三菱製薬、Meiji Seika ファルマ

文献

- 1) 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症— 2020 年版 (改訂第 9 版). ライフ・サイエンス (東京) 2020.
- 2) 松原篤、坂下雅文、後藤稜、ほか. 鼻アレルギーの全国疫学調査 2019 (1998 年、2008 年との比較): 速報—耳鼻咽喉科医とその家族を対象として—. 日耳鼻 2020; 123: 485-90.
- 3) Charpin D, Pichot C, Balmonte J, Sutra JP, et al. Cypress pollinosis: from tree to clinic. Clin Rev Allergy Immunol 2019; 56: 174-195.
- 4) 三好教夫、藤木利之、木村裕子. 日本産花粉図鑑. 北海道大学出版会 2011.
- 5) 林野庁ホームページ: https://www.rinya.maff.go.jp/j/sin_riyou/kafun/data.html
- 6) 平英彰、吉井エリ、寺西秀豊. スギ雄花の花粉飛散特性. アレルギー 2004; 53: 1187-94.
- 7) Yamada T, Saito H, Fujieda S. Present state of Japanese cedar pollinosis: the national affliction. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 632-29.
- 8) 浜雄光、安田誠、出島健司、久育夫、他. 2019 年京都府下におけるスギ・ヒノキ花粉飛散と過去 26 年間の比較検討. 耳鼻免疫アレルギー 2020; 38: 208-9.
- 9) 伊藤周、堀部裕一郎、竹野幸夫、高原大輔、他. 広島県におけるスギ・ヒノキ花粉の飛散状況と患者の抗原感作の経年的変化. 耳鼻咽喉科臨床 2020; 113: 481-6.

- 10) Yonekura S, Gotoh M, Kaneko S, et al. Disease-modifying effect of Japanese cedar pollen sublingual immunotherapy tablets. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 4103-16.
- 11) Okano M, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, et al. Characterization of Japanese cypress pollinosis and the effect of early interventional treatment for cypress pollinosis. *Clin Exp Allergy Rev* 2012; 12: 1-9.
- 12) 湯田厚司、小川由起子、萩原仁美、他. スギ花粉舌下免疫療法でのヒノキ花粉飛散期の臨床効果. *日耳鼻* 2017; 120: 833-40.
- 13) Yonekura S, Gotoh M, Okano M, et al. Japanese cedar pollen sublingual immunotherapy is effective in treating seasonal allergic rhinitis during the pollen dispersal period for Japanese cedar and cypress. *Allergol Int* 2022; 71: 140-143.
- 14) 岡 愛子、湯田 厚司、小川 由紀子、他. スギ花粉舌下免疫療法患者におけるヒノキ花粉症とヒノキ花粉飛散期効果に関する多機関実態調査. *アレルギー* 2023; 72: 1138-46.
- 15) Okano M, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, et al. Characterization of pollen-induced IL-31 production by PBMCs in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 127: 277-9.
- 16) Osada T, Okano M. Japanese cedar and cypress pollinosis updated: New allergens, cross-reactivity, and treatment. *Allergol Int* 2021; 70: 281-90.
- 17) Osada T, Harada T, Asaka N, et al. Identification and gene cloning of new major allergen Cha o 3 from *Chamaecyparis obtuse* (Japanese cypress) pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 911-3.
- 18) Osada T, Tanaka Y, Yamada A, et al. Identification of Cha o 3 homolog Cry j 4 from *Cryptomeria japonica* (Japanese cedar) pollen: Limitation of the present Japanese cedar-specific ASIT. *Allergol Int* 2018; 67: 467-474.
- 19) Kikuoka H, Kouzaki H, Matsumoto K, et al. Immunological effects of sublingual immunotherapy with Japanese cedar pollen extract in patients with combined Japanese cedar and Japanese cypress. *Clin Immunol* 2020; 210: 108310.
- 20) 高井敏朗、岡本美孝、大久保公裕、永田真、他. ダニアレルゲンワクチン標準化に関する日本アレルギー学会タスクフォース報告. *アレルギー* 2014; 63: 1229-1240.
- 21) 金井健吾、岡愛子、神前英明、他. ヒノキ花粉抗原エキス標準化に向けた標準品作成の試み. *アレルギー* (査読中)

Allergic rhinitis and environmental change

Mitsuhiro Okano¹⁾, Kengo Kanai^{1, 2)}, Aiko Oka^{1, 3)}, Maki Akamatsu^{1, 4)}
Marie Yamada¹⁾, Ryo Takagi¹⁾, Takashi Koike¹⁾

1) Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, International University of Health and Welfare

2) Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Himeji Red Cross Hospital

3) Division of Allergy and Immunology, Department of Medicine, Northwestern University

4) Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Juntendo University

Abstracts

The prevalence of allergic rhinitis has been increased up to 10% in each decade from 1998. In particular, the number of patients with Japanese cedar pollinosis has increased, with a prevalence of 38.8% reported in 2019. The most major factor is the increased dispersal of genus cypress (Japanese cedar and Japanese cypress) pollens. Cypress trees are grown in all the areas except for Antarctic in the earth, thus the cypress pollinosis becomes a global problem. In fact, cypress trees occupy around 20 % of fields in Japan. Cedar dispersal seems to be highest nowadays, on the other hand, cypress dispersal may be increased in the future. The curative treatment for allergic rhinitis is allergen immunotherapy. The immunotherapy using Japanese cedar pollen shows an effect for cypress pollinosis however, the efficacy is limited when the cypress dispersal is high. At present, a trial to develop standardized Japanese cypress pollen antigen extract is performed in AMED grant. It is desirable to develop a novel skin test and sublingual immunotherapy using standardized Japanese cypress pollen extract.

Key words:

Allergic rhinitis, pollinosis, pollen dispersal, allergen immunotherapy, standardized allergen extract

総 説

食物関連アレルギー

鈴木慎太郎

昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門

要 旨

食物関連アレルギーとは、食物そのものではなく食品添加物や自然に混入した成分が原因となるアレルギー症状のことを指す。以下の誘因が報告されている。エリスリトールは清涼感と控えめな甘さが特徴の甘味料として広く使用され、アレルギー性蕁麻疹の報告がある。コチニールは食品の赤い着色剤として用いられ、その成分によってアナフィラキシーを生じることが知られている。寄生虫アニサキスによるアレルギーも挙げられる。アニサキスは、魚介類の消化管に寄生している幼虫やその成分がヒトに摂取され、強力なアレルギー症状を引き起こすことがある。お好み焼きやパンケーキの調理に使用する粉が開封後に長時間放置されているとダニが混入し、ダニによる全身アレルギー症状を呈する可能性がある。また、食品に添加される保存料や安定剤、風味付けに用いられる成分もアレルギーを引き起こす可能性がある。食物関連アレルギーの診断と管理には、医療関係者と消費者が共にそれに対する十分な知識を有していることが重要である。食物を摂取した後に生じた症状が必ずしも食物アレルギーではなく、食物関連アレルギーによるものである可能性を認識してアレルギー診療を行う必要がある。

キーワード：アニサキスアレルギー、寄生虫、食物関連アレルギー、添加物、着色料

はじめに

食物関連アレルギーの“関連”とは何のことであろうか？国語辞典で「関連」と引くと、「かかわりつながること。かかりあうこと。連関。」と記載されている。つぎに医学用語辞

典で検索すると「関係；相関；類縁；類縁関係」と返ってきた。さらに生成系AIに「食物関連アレルギーとは何か？」と尋ねてみたが、回答の趣旨は食物アレルギーに関する事項のみで質問に対する詳細な結果は得られなかった。ちなみにKeywordsに記載した“allergy to food related substances”は著者が英語に意識したものである。

食物関連アレルギーの定義

本用語の原典である食物アレルギー診療ガイドライン2021によれば¹⁾、第15章その他

〒142-8666
東京都品川区旗の台1-5-8
昭和大学医学部内科学講座
呼吸器・アレルギー内科学部門
鈴木慎太郎
TEL：03-3784-8532
E-mail：szshintr@med.showa-u.ac.jp

の食物関連アレルギーの項に「食物そのものではなく、食品添加物や種々の食品添加成分が、食後に来すアレルギー症状の原因であることがある」と記載されている。また、こうも記載されている。「食品中に意図せず含まれた食物以外の成分（金属、ダニ、寄生虫成分など）がアレルゲンとして症状を誘発する場合も、食物アレルギーには含まれない」（第2章）、「食物以外の抗原によって感作が成立する特殊病態もある。また、食物成分を含む生活用品から感作を受ける場合もある」（第2章）、「食品に意図的、または意図せず含まれる食物以外のアレルゲンに由来する食物関連アレルギーがある」（第2章）¹⁾。つまり、食物関連アレルギーはヒトが栄養源あるいは嗜好品として摂取する食物そのものが原因ではなく、「食事に関係するアレルギー」で、「食物アレルギーの類縁疾患」である。もう少し行間を読めば、「食物に含まれる／－に添えられた／－に混入した／－を汚染した“何か”によるアレルギー」ということになる。食事を提供するサイドからの視点で言えば、「意図的に加えた“何か”」なのか「意図せず含まれた“何か”」によっても大きく二分される。上記の考えから食物関連アレルギーの原因となり得るものを図1にプロットしてみた。原因となる物質を消費者は、目に見えないまま／意識せずに摂取してしまうため、“Hidden Allergen（隠れたアレルゲン）”とも海外で呼ばれている。

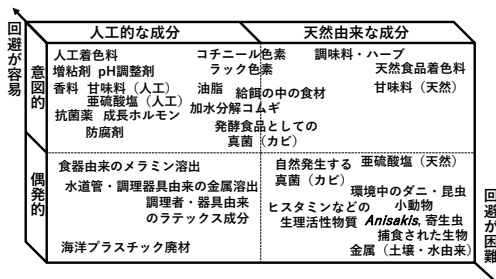


図1

エリスリトールアレルギー

エリスリトール（エリトリトールとも、erythritol）とは糖アルコールに分類される甘味料の一種であり、口にした後の清涼感と砂糖よりも控えめな甘さが重宝され、清涼飲料、スティックシュガー代替品、ガム、菓子などに頻用されている。他の低カロリー甘味料であるソルビトール、キシリトールで生じやすいとされる放屁、腹部膨満感、軟便といった有害症状がエリスリトールでは少量の使用ならば生じにくいという点多用されている理由である。本物質の発見は1848年と古く、食料品への実用化も1900年代半ばからと長い歴史がある。工業製品としてはトウモロコシでんぷんを発酵させて生産されているが、元々天然由来の糖質であり、果実やキノコその他、ワイン、清酒、醤油、味噌、チーズなどの発酵食品でも検出されている。食料品以外には抗インフルエンザ治療薬であるオセルタミビルドライシロップをはじめ、種々の医薬品に添加されていることが知られている²⁾。ダイエットに対する意識が高まり、本邦では1990年代から低カロリー食品や健康飲料にエリスリトールが多用されるようになった。諸外国では2000年代からエリスリトールによるアレルギー性蕁麻疹の報告が相次いでいるが³⁾、皮膚プリックテストで陽性率が低く、好塩基球活性化試験でも半数程度しか陽性を示さない。低分子（122.12g/mol）のエリスリトールがアレルゲンに成り得るのかという意見もあり、IgEが介在しない機序や過敏症や非免疫学的機序により“アレルギー様症状”が生じている症例も少なくないと考えられている。原因が不明の蕁麻疹を診療した際に、低糖ジュースなどの清涼飲料水や果汁入りゼリーなど「低カロリーで甘さ控えめ」な嗜好品を普段から摂取していないか問診することが診断の契機となることがある。エリスリトールは食品として扱われており、表示義務のある添加物に指定されていない。そのた

め、複合原材料の中で占める割合・順位が低い場合には表示されないこともあり注意を要する。同様に医薬品で少量添加されているものは表示されていない⁴⁾。

コチニールアレルギー

コチニール (cochineal extract) は食用の色素であり、鮮やかな紅色・赤色をつけるために古くから用いられてきた。コチニールではなく、カルミン赤やカルミン酸 (主な色素成分) などと表記されることもある。コチニールは人工的に合成されたものではなく、サボテンなど多肉植物に寄生するコチニールカイガラムシ (エンジムシ) の体液から抽出された色素を基に生産されている⁵⁾。2010年代辺りから、コチニールを使用した食料品の摂取や香粧品の使用によりアレルギー症状を呈する報告が増え、監督省庁や自治体から注意喚起がなされるようになった。そのため、かつては外国産リキュールや、清涼飲料、イチゴミルク飲料に使用されていたが、現在は代替品が用いられている。しかし、マカロンやチョコレート菓子、キャンディー、赤い表面のソーセージ・ハム・ベーコン、カマボコなどでは使用されている商品がある。アレルギー症状 (蕁麻疹、血管性浮腫、ときにアナフィラキシー) を発症した症例で、直前に“赤色やピンク色をした食料加工品”を食べていた場合にはコチニールによるアレルギーを疑って検査を進める。症状が誘発された実際の食品や市販されているコチニール色素でプリックテスト (prick to prick test) や経口負荷試験を行い診断する。コチニールは口紅やアイシャドー、チークなどの香粧品に広く使用されており、それらを頻繁に皮膚・粘膜に使用する女性では経皮・経粘膜感作しやすくアレルギー患者が多いと報じられている⁶⁾。稀に男性や小児の事例もあることも知っておく必要がある⁷⁾。アレルギーは色素成分ではなく、製造過程で除去できなかったカイガラム

シ由来の成分CC38Kと報告されており⁸⁾、近年では低アレルギー化したコチニールが使用されるようになってきているが、その低アレルギーコチニールを使用したソーセージでアナフィラキシーを生じた報告もある⁷⁾。また、コチニールをレーキ化したカルミンは本邦では食品に加えることは禁じられているが、諸外国では制限なく使用されている場合があり、輸入された菓子類など加工食品、香粧品、医薬部外品の使用歴がないか注意して問診する。

アニサキスアレルギー

アニサキス *Anisakis spp.* は大型海棲哺乳類 (クジラ、イルカ) を最終宿主とする寄生虫である。宿主の消化管内で生まれた虫卵は宿主の便とともに海洋中に排出される。孵化した幼虫は漂流し、小型の甲殻類・魚類の体内を移り棲み、サバ、サンマ、ホッケ、マグロ、エビ、などの中間宿主内に寄生する第3期幼虫をヒトが摂取することで人体内に侵入する⁹⁾。生きたアニサキスが胃や腸などの粘膜に穿入 (刺入) すると腹痛や嘔吐、下痢を来す消化管アニサキス症を発症することがある。一方、アニサキスの生死にかかわらず、虫体成分や分泌液 (ES) などに感作が成立している患者では、その再曝露により即時型アレルギー症状を呈することで発症するのがアニサキスアレルギーである。魚介類の喫食後に生じるため非専門医療機関では魚介類による食物アレルギーと誤診されることがある。著者が経験した症例を分類すると、その病型として1) 蕁麻疹型、2) 消化管症状型、3) アナフィラキシー発症型がある¹⁰⁾。先に述べた消化管アニサキス症もアレルギーが関与しているのでは、とする説もあるが両疾患の連続性も含めて明確に証明されていない。生活習慣として魚介類を喫食する頻度が多い者や、漁師や水産加工業者で発症するリスクが高いと考えられている。成人のアナフィラキシーの誘因と

しては全体の20～30%程度と上位であり¹¹⁾、食物関連では小麦や甲殻類に並ぶメジャーな誘因として認識するべきである。魚介類の摂取から発症まで数時間～10時間ほど経過することがあり、患者も重要と考えずに前の晩などに魚介類を喫食したことを医師に伝えないことがある。アナフィラキシー患者が救急受診した際には、発症から振り返って24時間以内にどのような食事を摂ったか問診する。魚介類の食物アレルギーやヒスタミン中毒を除外したのち、患者血清中のアニサキス特異的IgEが陽性であれば本病態であることが強く疑われる。治療・管理の原則はアニサキスに汚染されている可能性がある魚介類を除去することであるが、期間や魚種に関する指導を行うために十分なエビデンスは存在しない。加熱・加工した魚介類であればアナフィラキシーの再発は極めて稀とする報告がある¹²⁾。一方で、耐熱性のアレルゲンの一種は近縁の微生物であるカイチュウとの交差反応性を示し、獣肉のホルモン（消化管）の摂取によりアレルギーが出現した症例報告がある¹³⁾。にわかには信じ難いが、魚粉由来の餌を与えられた鶏の肉を摂取した患者群がアニサキスアレルギーを発症した報告もある¹⁴⁾。著者の施設ではウナギ、ニジマス、サケといった海水と淡水を回遊する魚や甲殻類、貝類でも発症したケースを経験している。

経口ダニアレルギー・アナフィラキシー、(パンケーキ症候群)

お好み焼きやパンケーキなどを調理した際に用いた原材料の「粉(fLOUR)」の中に環境中のダニが移入し繁殖した場合、その経口摂取により蕁麻疹や呼吸困難、アナフィラキシーを生じる場合がある。Oral Mite Allergy Syndrom/Oral Mite Anaphylaxis (OMA) もしくはパンケーキ症候群と呼ばれている。既にダニに感作が成立しているアレルギー性鼻炎やアトピー型喘息の症例では、開封してか

ら常温で時間(数か月以上)が経過した小麦粉やミックス粉の取り扱いに注意を要する。診断のためには、お好み焼きやパンケーキなどに含まれる小麦や他の具材のアレルギーではないことを除外し、調理に使用した粉のパッケージ内にダニが混入していないか肉眼的に確認する。簡単な検査方法としては、セロハンテープに当該の粉を付着させ、プレパラートに貼付し、顕微鏡でダニがいないか鏡検する¹⁵⁾。再発を防ぐためには、以下のような食料品の購入・保管に関する教育を患者に行う：粉製品は一度に使い切りの量で購入する、開封した商品は密封し冷所(4℃以下)で保管する。調理に際して、失活していないダニアレルゲンが遺残している可能性が高い中心部までしっかり火を通すことが有用と考えるが、耐熱性のアレルゲンの関与も古くから報告されており¹⁶⁾、根本的な解決策はダニが混入した可能性が高い食材を廃棄して使用しないことに尽きる。アナフィラキシーの再発や重症化を防ぐためにはダニアレルギーが原因で生じる併存症の治療管理も重要である。

そのほか

そのほかの食物関連アレルギーを来し得る隠れたアレルゲンとして、保存料・安定剤としての亜硫酸ナトリウムやポリエチレングリコール(PEG)が挙げられる。これら人工的な添加物ではIgEを介さず、非特異的な免疫反応や過敏症、中毒症として発症することも多い。「隠し味」によるアレルギーとしては、風味付けのために入れられていたハーブ/香辛料、「そば製品」や「米粉製品」と称した食料品に添加されたグルテンによる症状を日常診療で経験する。完全に天然なものとしてシラスや二枚貝に混入している微小な甲殻類が挙げられる。甲殻類が視認できなくてもアレルゲンであるトロポミオシンが高頻度に検出される¹⁷⁾。機序としては即時型アレルギーではないものの、多臓器に症状を来し得る病態

として全身性金属アレルギー¹⁸⁾も知っておく必要がある。飲料水や多くの食物には自然界由来の金属が含まれており、既に金属に感作されている症例では発症する可能性がある。

おわりに

食物関連アレルギーが正しく診断されるためには、その存在が多くの医家に周知されることが必要である。食物（食料品）の摂取後に生じたからといって、必ずしも原因が食物アレルギーではなく食物関連アレルギーによるものというケースが潜在している可能性がある。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の内容について他者との利害関係を有しません。

文献

- 食物アレルギー診療ガイドライン2021. 作成：一般社団法人日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 協企画画, 2021.
- 中野里穂, 飛田泰斗史. エリスリトールによるアナフィラキシーショックの1例. *Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal*. 2023; 28; 58-62.
- Yunginger JW et al. Allergic reactions after ingestion of erythritol-containing foods and beverages. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct; 108(4): 650.
- 森里美, 栗原和幸: エリスリトールと甘味料アレルギー. *アレルギーの臨床*. 2018; 38: 33-36.
- 穂山 浩ほか. *ファルマシア*. 2014; 50: 522-527.
- Takeo N, Nakamura M, Nakayama S, Okamoto O, Sugimoto N, Sugiura S, Sato N, Harada S, Yamaguchi M, Mitsui N, Kubota Y, Suzuki K, Terada M, Nagai A, Sowa-Osako J, Hatano Y, Akiyama H, Yagami A, Fujiwara S, Matsunaga K. Cochineal dye-induced immediate allergy: Review of Japanese cases and proposed new diagnostic chart. *Allergol Int*. 2018 Oct; 67(4): 496-505.
- 平瀬敏志, 竹尾直子, 中村政志, 佐藤奈由, 松永佳世子, 谷口裕章, 太田國隆. 低アレルギーコンチニールでアナフィラキシーを起こした8歳男児の症例. 2020; 69; 48-52.
- Ohgiya Y, Arakawa F, Akiyama H, Yoshioka Y, Hayashi Y, Sakai S, Ito S, Yamakawa Y, Ohgiya S, Ikezawa Z, Teshima R. Molecular cloning, expression, and characterization of a major 38-kd cochineal allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 May; 123(5): 1157-62, 1162. e1-4.
- 内閣府・食品安全委員会ファクトシート https://www.fsc.go.jp/sonota/factsheets/factsheets_anisakidae.pdf (2024年4月30日閲覧)
- 鈴木慎太郎. アニサキスアレルギーの診療と現状. *臨床栄養*. 2021; 138; 165-167.
- 宇野知輝, 鈴木慎太郎, 木村友之, 能條眞, 望月薫, 伊地知美陽, 田中明彦, 相良博典, 垂水庸子, 土肥謙二. 昭和大学病院における成人アナフィラキシー症例の臨床的特徴のライフステージ別調査. *Journal of Japanese Society for Emergency Medicine*. 2021; 24; 761-772.
- Hamada Y, Nakatani E, Watai K, Iwata M, Nakamura Y, Ryu K, Kamide Y, Sekiya K, Fukutomi Y. Effects of raw seafood on the risk of hypersensitivity reaction recurrence in patients with an Anisakis allergy: A retrospective observational study in Japan. *Allergol Int*. 2024 Jan; 73(1): 171-173.
- 朝尾直介, 原田晋, 福永淳, 鶴頭太, 堀川達弥, 市橋正光, 村松武男: アニサキスアレルギーが疑われた2症例. *Clin. Parasitol*. 10: 82-84, 1999.
- Armentia A, Martin-Gil FJ, Pascual C, Martín-Esteban M, Callejo A, Martínez C. Anisakis simplex allergy after eating chicken meat. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16(4): 258-63.
- 鈴木慎太郎, 本間哲也, 眞鍋亮, 木村友之, 桑原直太, 田中明彦, 相良博典, 柳川容子. コナヒョウヒダニが混入したお好み焼きを経口摂取したことによるPancake Syndromeの1例ーダニアレルゲン簡易型検査キット有用性の検討ー. *昭和学術誌*. 2018; 78: 282-288.
- Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E, Suarez-Chacon R, Caballero F, Castillo S, Sotillo E. Mite-contaminated foods as a cause of anaphylaxis.

食物関連アレルギー

- J Allergy Clin Immunol. 1997 Jun; 99(6 Pt 1): 738-43.
- 17) 酒井信夫, 安達玲子, 柴原裕亮, 岡道弘, 阿部晃久, 清木興舩, 織田浩司, 吉岡久史, 塩見一雄, 宇理須厚雄, 穂山浩, 手島玲子. 原材料中に含まれる「えび」、「かに」等の甲殻類タンパク質の実態調査日食化誌. 2008; 15: 12-17.
- 18) 足立厚子. 金属アレルギーの対処法 ～全身型金属アレルギーを中心に～. アレルギー. 2020; 69: 169-173.

Allergy to food related substances

Shintaro Suzuki, MD, PhD.

Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Showa University, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan.

Abstracts

Allergy to food related substances refer to allergic symptoms caused by food additives or naturally contaminating ingredients rather than the food itself. The following triggers have been reported. Erythritol is widely used as a sweetener with a cool and moderate sweetness, and has been reported to cause allergic urticaria. Cochineal is used as a red food coloring agent, and its components are known to cause anaphylaxis. Allergy to the parasite *Anisakis* is also important. *Anisakis* is a parasitic larva that lives in the digestive tract of fish and its components can cause severe allergic symptoms after ingestion of fish *Anisakis* contaminated. If the mixed flour used to cook okonomiyaki or pancakes is left for a long time after opening the package, it can become contaminated with mites and cause systemic allergic symptoms due to mites. Ingredients added to foods as preservatives, stabilizers, or flavor enhancers can also cause allergic reactions. In order to safely diagnose and manage food-related allergies, it is important that both health professionals and consumers have adequate knowledge of them. Allergy practice should be based on the recognition that symptoms that occur after ingestion of food may not necessarily be due to food allergy, but may be due to allergy to food related substances.

Key words:

Anisakis allergy, parasite, allergy to food related substances, food additive, food coloring

総 説

環境変化と成人食物アレルギーの今後

正木克宜

慶應義塾大学医学部内科学教室(呼吸器)

要 旨

成人食物アレルギーの有病率は近年増加しており、乳幼児期発症の木の实類アレルギーと学童期以降発症の果物・大豆アレルギーの成人期への持ち越し例の増加が目立つ。また、成人期発症の魚類アレルギーの原因としてのアニサキスアレルギーも重要である。木の实類アレルギーの原因で最多を占めるクルミの消費量は過去10年間で倍増し、環境中からの検出量も増加している。また、花粉症患者が増加するに伴い、抗原交差性に起因する花粉-食物アレルギー症候群の患者も増加している。例えばカバノキ科樹木花粉症はバラ科果実や豆乳へのアレルギーを引き起こす。なお、魚食の摂食頻度は減っているものの、回転寿司チェーン店の台頭による寿司・刺身の摂取機会や、低糖質高タンパク食品としてのサバ缶・イワシ缶の消費量の増加がアニサキスへの感作の原因となっている可能性もある。このように、成人食物アレルギーはその有病率のみならず抗原や原因の多様性も増している。そのため、患者ごとに正しい病態診断を行うためには、小児期から成人期までを俯瞰するTotal allergistの育成が必要であると同時に、プライマリ・ケア医を対象とした診療支援の取り組みも重要と考える。

キーワード：アナフィラキシー、花粉-食物アレルギー症候群、アレルゲンコンポーネント、アニサキスアレルギー、total allergist

緒言

成人食物アレルギーの有病率は近年、世界的に上昇しており、米国では約1割にのぼる可能性がある¹⁾と報告されているが、本邦での有病率は1-2%と報告されているが、正確な

実態は不明である^{2, 3)}。成人食物アレルギーの増加の要因として推察される抗原としては特に、小児期での木の实類、果物、大豆へのアレルギーの発症とその成人期への持ち越しが挙げられる(図1)⁴⁾。また、成人発症魚類アレルギーの原因としてのアニサキスアレルギーへの対応も臨床上重要であり⁵⁾、さらに将来的には昆虫食の普及による甲殻類アレルギーの増加も懸念される⁶⁾。本稿では、これらの原因として特定の食品の摂取量増加や、樹木花粉への曝露などの生活・環境要因との関連について考察する。

〒160-8582

東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部内科学教室(呼吸器)

正木克宜

TEL : 03-5363-3793

FAX : 03-3353-2502

E-mail : masakik@keio.jp

環境変化と食物アレルギー

2011年		0歳	1歳	2-3歳	4-6歳	7-19歳	20歳以上
	1	鶏卵 58%	鶏卵 39%	魚卵 20%	果物 17%	甲殻類 17%	小麦 38%
	2	牛乳 24%	魚卵 13%	鶏卵 14%	鶏卵 16%	果物 13%	魚類 13%
	3	小麦 13%	牛乳 10%	落花生 12%	落花生 11%	鶏卵 10%	甲殻類 10%
	4		落花生 8%	木の实類 11%	ソバ 9%	小麦 10%	果物 7%
	5		果物 6%	果物 9%	魚卵 9%	ソバ 9%	
2017年		0歳	1-2歳	3-6歳	7-17歳	18歳以上	
	1	鶏卵 56%	鶏卵 35%	木の实類 33%	果物類 22%	甲殻類 17%	
	2	牛乳 27%	魚卵 15%	魚卵 15%	甲殻類 16%	小麦 16%	
	3	小麦 12%	木の实類 14%	落花生 13%	木の实類 15%	魚類 13%	
	4		牛乳 9%	果物 10%	小麦 9%	果物 13%	
	5		果物 7%	鶏卵 6%	鶏卵 5%	大豆 9%	
2020年		0歳	1-2歳	3-6歳	7-17歳	18歳以上	
	1	鶏卵 61%	鶏卵 32%	木の实類 42%	甲殻類 20%	小麦 20%	
	2	牛乳 24%	木の实類 24%	魚卵 19%	木の实類 20%	甲殻類 16%	
	3	小麦 11%	魚卵 13%	落花生 13%	果物 16%	果物 13%	
	4		落花生 9%		魚卵 7%	魚類 10%	
	5		牛乳 6%		小麦 5%	大豆 7%	
						木の实類 6%	

消費者庁 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 より作成

図1. 新規発症食物アレルギーの原因

乳幼児期の木の実類へのアレルギーが増加と、学童期・思春期以降における原因食物の多様化がみられる。

木の実類へのアレルギー

新規発症食物アレルギーの原因を抗原別にみた場合、木の実類の頻度は2020年には1歳-2歳の第2位(24%)、3歳-6歳の第1位(42%)であり、乳幼児期に発症する食物アレルギーの主な原因である鶏卵、牛乳、小麦、魚卵、落花生と比較してもその増加が顕著である(図1)⁴⁾。また、7歳-17歳においても第2位(20%)、18歳以上においても第6位(6%)を占め、学童期・思春期・成人期においても主要な抗原となっている。木の実類にはクルミ、カシューナッツ、マカダミアナッツ、アーモンド、ピスタチオ、ペカンナッツ、ヘーゼルナッツ、ココナッツ、カカオ、クリ、松の実など様々な種類が含まれるが、その大部分をクルミとカシューナッツが占める⁴⁾。なお、クルミとペカンナッツの間⁷⁾およびカシューナッツとピスタチオの間⁸⁾にはそれぞれ植物学的近縁関係に起因する交差反応性が知られており、片方の抗原が原因として疑われた際や感作が確認された際にはもう一方の抗原に対しても注意を払うべきとされる。カシューナッツとピスタチオの交差反応性については従来の報告から推定されるよりは低い

という報告はあるものの、臨床上是留意が必要である⁹⁾。

木の実類の中で最多であるクルミに焦点を当てると、即時型アレルギー例、アナフィラキシーショック例ともに大幅に増加している(図2)⁴⁾。この原因として本邦におけるクルミ消費量の増加が考えられており、Yasudoraはクルミの消費量が多い家庭ではハウスダスト中のクルミの量が増加することでクルミアレルギーの発症リスクが上昇する可能性を報告している¹⁰⁾。クルミはそのほとんどを米国からの輸入に頼るが、実際にこの10年間の輸入量は倍増しており、本邦での消費量の増加が反映されている(図3)¹¹⁾。

果物および大豆へのアレルギー

果物は乳幼児から成人まで、新規発症食物アレルギーの原因として頻度が高い食品であるが、近年では学童期・思春期・成人期以降での発症割合の増加が目立つ(図1)⁴⁾。この原因としては、花粉症患者の増加とその抗原交差性に起因する花粉-食物アレルギー症候群(Pollen-food allergy syndrome: PFAS)の増加が考えられる(図4)¹²⁾。たと

即時型アレルギー全体

年度	上段:原因食物(症例数の順位)、下段:件数																			
24年度	鶏卵	牛乳	小麦	落花生	イクラ	エビ	ソバ	バナナ	カシューナッツ	クルミ	大豆	バナナ	ヤマイモ	カニ	カシューナッツ	モモ	ゴマ	サバ	イカ	鶏肉
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	(19)	(20)
	1153	645	347	151	104	80	65	41	40	28	24	24	19	18	13	12	11	10	10	7
27年度	鶏卵	牛乳	小麦	落花生	イクラ	エビ	キウイ	クルミ	ソバ	大豆	カシューナッツ	バナナ	カニ	ヤマイモ	モモ	リンゴ	サバ	ゴマ	サケ	アーモンド
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	(19)	(20)
	1626	1034	581	260	180	134	95	74	71	55	50	37	35	33	27	25	19	19	15	14
30年度	鶏卵	牛乳	小麦	クルミ	落花生	イクラ	エビ	ソバ	カシューナッツ	ダイズ	キウイ	バナナ	ゴマ	モモ	ヤマイモ	アーモンド	カニ	マカダミアナッツ	サケ	イカ
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	(19)	(20)
	1681	1067	512	251	247	184	121	85	82	80	77	38	28	24	22	21	20	15	14	13

ショック例のみ

年度	上段:原因食物(症例数の順位)、下段:件数																		
24年度	鶏卵	牛乳	小麦	落花生	エビ	イクラ	ソバ	バナナ	カシューナッツ	クルミ	カニ	大豆	キウイ	リンゴ	コメ	サバ	イカ	15品目	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	
	77	66	64	20	14	12	11	5	5	4	2	2	2	2	2	2	2	1	
27年度	鶏卵	牛乳	小麦	落花生	エビ	イクラ	キウイ	クルミ	ソバ	カニ	大豆	アーモンド	バナナ	サバ	モモ	ヤマモモ	豚肉	27品目	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(14)	(14)	(18)	(19)	
	136	124	94	27	15	10	9	7	7	6	5	4	4	3	3	3	3	1	
30年度	鶏卵	牛乳	小麦	クルミ	落花生	エビ	カシューナッツ	そば	イクラ	キウイ	大豆	カカオ	バナナ	オオムギ	ココナッツ	プリ	マカダミアナッツ	マクロ	アーモンドを含む27品目
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(19)	
	125	118	87	42	38	18	15	14	12	8	5	3	2	2	2	2	2	1	

内閣府 消費者委員会 食品表示部会資料 2019年 より

図2. 木の実類アレルギーの増加

クルミを原因とする即時型アレルギー例、アナフィラキシーショック例はともに大幅に増加している(黄色)。また、カシューナッツを原因とするアレルギーも増加している。

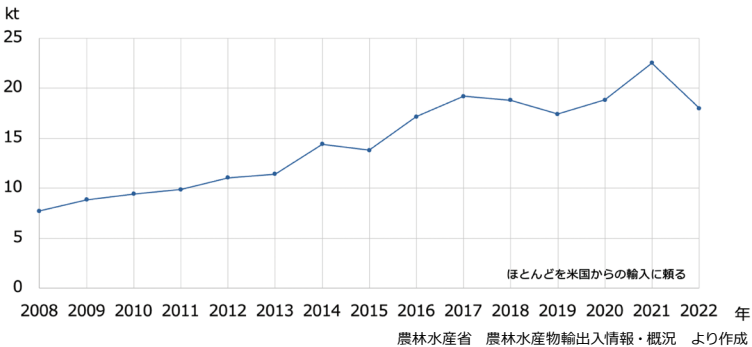


図3. クルミ輸入量の増加

クルミの消費量増加に伴って輸入量も増えており、過去10年間で倍増した。

花粉と主な飛散時期		交差反応タンパクファミリー	交差反応が報告されている主な食物
カバノキ科 (2月-4月)	ハノキ オオバヤシバシ シラカンバ	PR-10 プロフィリン	バラ科（リンゴ、モモ、サクランボ、ナシ、アンス、ウメ、アーモンド）、大豆、ピーナッツ、キウイ、木の実類など
ヒノキ科 (2月-5月)	ヒノキ	GRP	モモ、オレンジなど
イネ科 (5月-6月)	カモガヤ ハルガヤ オオアワガエリ	プロフィリン	ウリ科（メロン、スイカ） トマト、キウイ、ピーナッツなど
		ヘルオキシダーゼ-1 β-グルコシダーゼ	小麦など
キク科 (8月-9月)	ブタクサ	プロフィリン	ウリ科（メロン、スイカ、ズッキーニ、キュウリ）、バナナなど
	ヨモギ	プロフィリン	セリ科（セロリ、ニンジン、クミン、コリアンダー、パセリ）、マンゴーなど
		LTP	モモ、マスタードなど

食物アレルギー診療ガイドライン2021 より加筆・改変

図4. 花粉-食物アレルギー症候群に關与する花粉と植物性食品

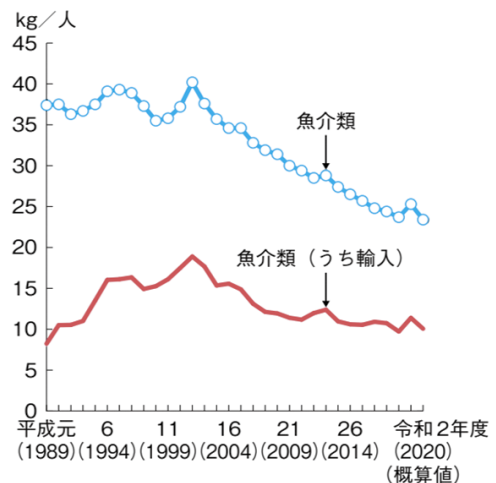
春季／初夏や晩夏／秋季に飛散する花粉への感作は、花粉に抗原交差性を有する果実や野菜に対する即時型アレルギー症状の原因となる。

えば、カバノキ科樹木（ハンノキ、シラカンバ）花粉への感作はバラ科果実（リンゴ、モモ、サクランボ、ナシ、ウメ等）へのアレルギーの発症と、イネ科雑草（カモガヤ、ハルガヤ、オオアワガエリ）花粉への感作はウリ科野菜（メロン、スイカ）へのアレルギーの発症と、それぞれ関連する。カバノキ科樹木花粉とバラ科果実の抗原交差性の原因は、それぞれの粗抗原がPathogenesis-related protein 10 (PR-10) を構成成分（アレルゲンコンポーネント）として含有するからであり、シラカンバ花粉のPR-10であるBet v 1は、リンゴのPR-10であるMal d 1やモモのPR-10であるPur p 7と抗原交差性がある¹³⁾。また、大豆中のPR-10であるGly m 4とも抗原交差性を有しており、2016年より保険収載されているGly m 4特異的IgE抗体価の測定は、カバノキ科花粉関連の大豆アレルギー症例の診断に有用である¹⁴⁾。PR-10は加熱や発酵などの加工処理で抗原活性を失いやすいため、焼き菓子やジャムなどに加熱・加工された果実では症状が起こりにくい。Gly m 4特異的IgEが陽性の場合には豆乳では症状が誘発されやすいが、味噌、醤油、納豆で症状が誘発されることはまずない。

全国の耳鼻咽喉科医とその家族を対象とした鼻アレルギーの全国疫学調査によると、過去20年間に於いて花粉症の罹患率は約20%から40%へと倍増しており、この傾向は最も頻度が高いスギ花粉だけでなく、その他の花粉を原因とする花粉症においても観察されている¹⁵⁾。また、カバノキ科花粉症による大豆アレルギーを有している場合には、カバノキ科花粉の飛散時期とその直後に症状が最も起きやすいことが知られており、春から初夏にかけては特に注意が必要である¹⁶⁾。

アニサキスアレルギー

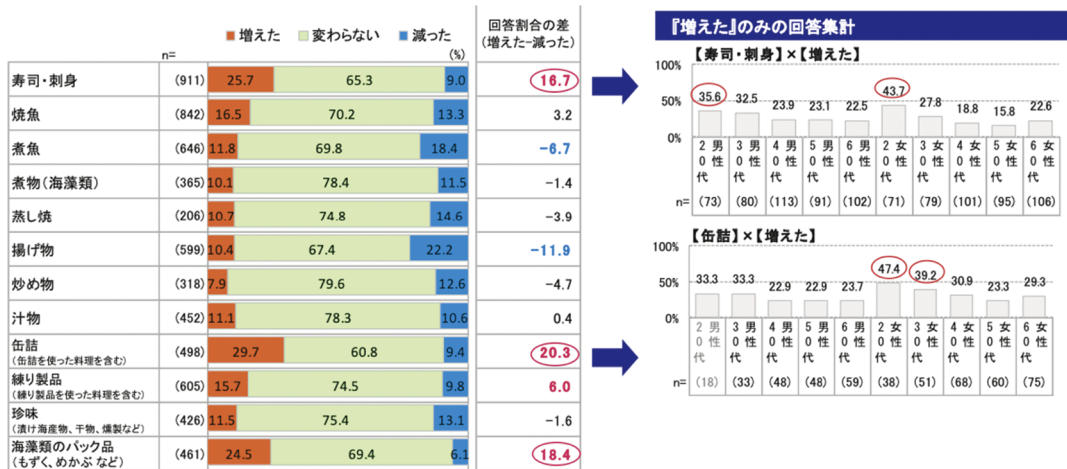
周囲を海に囲まれており魚介類の摂取量も多い本邦において、魚類は成人期に発症する食物アレルギーの中の1割程度を占めており（図1）⁴⁾、この主な原因抗原がアニサキスであることが知られている¹⁷⁾。アニサキスによるアナフィラキシーの発症は刺身や寿司などの生食で最もリスクが高くなるが、練り物などの加工品でも発症しうる⁵⁾。実際にアニサキスのアレルゲンコンポーネントの解析では、耐熱性のあるコンポーネントが確認されており、魚類の生食以外でもリスクは残存する¹⁸⁾。本邦での魚食全体の摂取頻度は減っているものの（図5）¹⁹⁾、近年の傾向として回転寿司チェーン店の台頭による寿司・刺身の摂取機会や、低糖質高タンパク食品としてのサバ缶、イワシ缶の消費量の増加があり（図6）²⁰⁾、これらが背景となっている可能性も考えられる。



我が国水産の動向(水産白書) 2021年度 より

図5. 食用魚介類の消費量の変化

国民1人あたりの魚介類の消費量は過去20年間で半分近くにまで減少している。



大日本水産会 男女1000人に聞いた食事・調理・魚食動向 2019 より

図6. 魚類の摂食実態

若年層を中心に、寿司・刺身や缶詰の消費頻度は増加傾向である。

昆虫食の普及と甲殻類アレルギー

昆虫食は2013年の国際連合食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization of the United Nations: FAO) からの報告書により世界的に注目を集めることになった²¹⁾。昆虫食の習慣は古来よりアジアをはじめとする世界各地にみられ、日本でも信州地方を中心に、イナゴの佃煮や蜂の子などが伝統食として存在する。FAOによると、昆虫はタンパク質やカルシウム、鉄分などの栄養素に富み、養殖に必要な環境への負荷が小さいことから、将来的に重要な食物になる可能性が示唆されている。しかし、昆虫はダニや甲殻類 (エビ、カニ等) にも含まれるアレルゲンコンポーネントであるトロポミオシンを含んでおり、これらとの交差反応性により即時型アレルギー反応を発症する可能性がある⁶⁾。本邦では高温多湿な気候や気密性の高い住環境を反映してダニへの感作率が高く、実際にダニへの感作が主な原因と考えられている通年性アレルギー性鼻炎の有病率は約25%に達している¹⁵⁾。また甲殻類は思春期以降の食物アレルギーで主要な位置を占めている (図1)⁴⁾。そ

のため、昆虫食の普及に伴うアナフィラキシーの発症リスクが懸念される。

総括と展望

このように、食品消費や環境変化の影響もあり、成人食物アレルギーの原因は病態が多様化・複雑化してきている。その一方で、日本アレルギー学会アレルギー専門医教育研修施設においても、成人食物アレルギーの診療を行っている施設は全体の約6割に留まっている²²⁾。今後、患者ごとに正しい診断に基づいた実践的な抗原回避方針を示すためには、小児期から成人期まで各臓器を俯瞰した臨床判断を行うことができるTotal allergistの育成や、プライマリ・ケア医等のアレルギー専門医以外の医療者も対象とした診療支援への取り組みが鍵となる。我々は、プライマリ・ケアにおけるアレルギー疾患対応のニーズと、診療科の枠組みを越えたオンラインでの教育機会提供の取り組みの意義を報告した²³⁾。実際に、日本アレルギー学会においても学会員以外も学習可能なオンラインコンテンツであるE-learning for Allergy Traineesの監修・整

備が進んでおり、これらのコンテンツの利用により成人食物アレルギー診療に対する理解が深まることが期待される。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の内容について他者との利害関係を有しません。

文献

- 1) Gupta RS et al; JAMA Netw Open 2019
- 2) Fujimori A, et al. Asia Pac J ClinNut 2016; 25: 858-862.
- 3) 松原優里ら. アレルギー 67(6) 767. 2018
- 4) 消費者庁. 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 (https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/food_sanitation/allergy/)
- 5) Hamada Y, Nakatani E, Watai K, et al. Effects of raw seafood on the risk of hypersensitivity reaction recurrence in patients with an Anisakis allergy: A retrospective observational study in Japan. Allergol Int 2024; 73(1): 171-173.
- 6) Kamemura N, Sugimoto M, Tamehiro N, et al. Cross-allergenicity of crustacean and the edible insect *Gryllus bimaculatus* in patients with shrimp allergy. Mol Immunol 2019; 106: 127-134.
- 7) Elizur A, Appel MY, Nachshon L, et al. Clinical and Molecular Characterization of Walnut and Pecan Allergy(NUT CRACKER Study). Journal of Allergy and Clin Immunol Practice 2020; 8(1): 157-165. e2.
- 8) Hasegawa M, Inomata N, Yamazaki H, et al. Clinical features of four cases with cashew nut allergy and cross-reactivity between cashew nut and pistachio. Allergol Int 2009; 58(2): 209-15.
- 9) Van der Valk J, Bouche Re, Gerth van Wijk R, et al. Low percentage of clinically relevant pistachio nut and mango co-sensitisation in cashew nut sensitised children. Clin Transl Allergy 2017; 7: 8.
- 10) Yasudo H, Yamamoto-Handa K, Mikuriya M, et al. Association of walnut proteins in household dust with household walnut consumption and Jug r 1 sensitization. Allergol Int 2023; 72(4): 607-609.
- 11) 農林水産省 農林水産物輸出入情報・概況 (<https://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/kokusai/index.html>)
- 12) 一般社団法人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 2021. 協和企画.
- 13) Poncet P, Senechal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. Expert Rev Clin Immunol 2020; 16(6): 561-578.
- 14) Fukutomi Y, Sjolander Y, Nakazawa T, et al. Clinical relevance of IgE to recombinant Gly m 4 in the diagnosis of adult soybean allergy. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(3): 860-863. e3.
- 15) 松原篤, 坂下雅文, 後藤譲ら. 鼻アレルギーの全国疫学調査 2019 (1998 年, 2008 年との比較): 速報 - 耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として-. 日耳鼻 2020; 123: 485-490.
- 16) Minami T, Fukutomi Y, Saito A, et al. Frequent episodes of adult soybean allergy during and following the pollen season. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3(3): 441-2. e1.
- 17) Morishima R, Motojima S, Tsuneishi D, et al. Anisakis is a major cause of anaphylaxis in seaside areas: An epidemiological study in Japan. Allergy 2020; 75(2): 441-444.
- 18) Carballeda-Sangiao N, Rodriguez-Mahillo AI, Careche M, et al. Ani s 11-like protein is a pepsin- and heat-resistant major allergen of Anisakis spp. and a valuable tool for Anisakis allergy component-resolved diagnosis. Int Arch Allergy Immunol 2016; 169: 108-112.
- 19) 水産庁. 我が国水産の動向(水産白書) 2021 年度(<https://www.jfa.maff.go.jp/j/kikaku/wpaper/R3/220603.html>)
- 20) 一般社団法人大日本水産会. 男女 1000 人に聞いた食事・調理・魚食動向 2019(<https://osakana.suisankai.or.jp/archiveyears/2019>)
- 21) Food and Agriculture Organization of the United Nations. Edible insects: Future prospects for food and feed security. FAO forestry paper 171. 2013(<https://www.fao.org>)

- org/4/i3253e/i3253e.pdf)
- 22) 海老澤元宏ら. 成人アレルギー診療の実態調査2021. 厚生労働科学研究費補助金(免疫・アレルギー疾患政策研究事業) 分担研究報告書. (https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202113007A-buntan1.pdf)
- 23) 正木克宜, 坂下雅文, 小川靖ら. アレルギー領域における診療科・職種横断的リカレント教育の重要性: 「出前授業による教育の機会創出事業」参加者データの分析. アレルギー2024. 73(4). in press.
- 24) 一般社団法人日本アレルギー学会. E-learning for Allergy Trainees(<https://jsa-elearning.jp/>)

Environmental change and the future of adult food allergy

Katsunori Masaki

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of medicine

Abstracts

The prevalence of adult food allergy has been increasing in recent years, with a notable increase in the number of cases of nut allergy in infancy and fruit and soymilk allergy in school age and later, which are carried over into adulthood. Anisakis allergy as a cause of fish allergy in adulthood is also important. These are thought to be caused by increased consumption of certain foods and increased exposure to tree pollen due to afforestation. For example, the consumption of walnuts, the most common cause of allergy to tree nuts, has doubled in the past decade, and the amount of walnuts detected in the environment has also increased. Increased alder and birch pollen exposure due to afforestation increases the risk of pollen-food allergy syndrome due to antigenic cross-reactivity and may be a factor in the development of allergy to Rosaceae fruits and soy milk. In addition, although the frequency of fish consumption is decreasing, opportunities to consume sushi and sashimi due to the rise of conveyor-belt sushi chain stores and increased consumption of canned mackerel and canned sardines as low-sugar, high-protein foods may also be a cause of sensitization to anisakis. Thus, the prevalence of food allergy in adults is increasing, as is the diversity of antigens and causes. Therefore, to correctly diagnose the condition of each patient, it is necessary to train total allergists who cover the diagnosis and treatment of allergic diseases from childhood to adulthood, and it is also important to provide medical care support for primary care physicians.

Key words:

anaphylaxis, pollen-food allergy syndrome, allergen component, anisakiasis allergy, total allergist

総 説

ペットアレルギー

堀向健太

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科

要 旨

ペット飼育率の増加とアレルギーに対する関心が高まる中、特にペットに感作されている喘息患者は発作リスクが増加することから、適切なアレルギー対策が必要となる。ペット飼育はアレルギー疾患にリスクをもたらす一方で、幸福感の向上などの利点があることから、アレルギー対策はこれらの要素を総合的に考慮する必要がある。出生前からのペット飼育は乳幼児期の喘息リスクを直接的には増加させないものの、乳幼児期にペットに感作されている場合、将来的な喘息リスクの増加が示唆されている。また、ペット飼育がアレルギー予防に寄与する可能性もあることから、矛盾する結果により対応は複雑である。アレルギーを持つ小児、特にペットに感作されている小児にペット飼育を推奨することは難しく、ペットアレルゲンの拡散や現行の環境整備対策の限定的な効果も問題である。これらの状況を踏まえ、効果的な治療法の開発に期待が寄せられている。

キーワード：イヌ、ペット、ネコ、Can f 1、Fel d 1

緒言

ペットアレルギーに対する関心は高まっている¹⁾。この一因として、ペット飼育率の上昇があり、22カ国、27,000人以上の参加者を対象にした国際調査では、57%の家庭が、少なくとも1匹のペットを飼育しており、最も一般的なペットは犬で33%、続いて猫が23%、鳥が6%だったと報告されている²⁾。そして、日本に住む20歳から79歳の男女

5万人を対象にした調査で、犬の飼育率が約12%、猫の飼育率が約10%と報告されている³⁾。

そして犬や猫に対する感作率も低くない。2008年から2010年に5歳児984名、2012年から2014年に9歳児729名を対象に、東京で実施された出生コホート調査がある。結果として、猫に26.2%、犬に9.2%が感作されていたことが示されている⁴⁾。ペットアレルギーの患者は少なからず存在することが推測できる。

ただし、他のアレルギー疾患と同様、感作はアレルギー症状があると同義ではない。本稿では、ペットアレルギー、主に犬・猫アレルギー患者へ対応するために、ペットを飼う

〒125-8506

東京都葛飾区青戸6丁目41-2

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター

堀向健太

電話：03-3603-2111

E-mail：khorimukai@jikei.ac.jp

利益と不利益、対策や治療方法、そして将来的な展望を考察する。

1. ペット飼育の利点

前述の通り、感作されている患者のペット飼育は、アレルギー疾患の悪化リスクを高めることは明らかである。しかし一方で、アレルギー疾患以外の観点から見ると、ペット飼育にはメリットもある。たとえば、心血管疾患リスクを低下させ、高齢者の身体的や心理的な幸福度を上げると報告されている⁵⁾。小児に対しても、同様に心理的な効果があることが推測される。すなわち、ペット飼育のメリットとデメリットの両方を考慮したうえでペットアレルギー対策を実施する必要性がある。

2. アレルゲンの感作と臨床症状

猫アレルゲンは8種類あり、Fel d 1が主要アレルゲン、犬も8種類のアレルゲンが同定されており、Can f 1が主要アレルゲンである⁶⁾⁷⁾。そして、犬や猫アレルゲンに感作された鼻炎・喘息患者1509人に関する検討では、複数のアレルゲンコンポーネントに感作されている患者は、より重症度が高いことが示されている⁸⁾。すなわち、強く感作されている患者に対し、より慎重に対応する必要性があると推察される。

そして、猫や犬の飼育により家庭内のアレルゲン量が増え、感作されるリスクが高まることが報告されている。米国の住宅831戸からハウスダスト1g中のFel d 1、Can f 1量がそれぞれ2 μ g以上、1 μ g以上になると、感作リスクが有意に上昇すると報告されている⁹⁾。

さらに、ペットアレルゲンに感作されている喘息患者がペットを飼育すると、喘息発作リスクが有意に上昇することも示されている。6歳以上の全米健康栄養調査参加者に対し、喘息と、寝具中ハウスダスト中の犬・猫

アレルゲン量、そして、犬・猫特異的IgE抗体価を比較検討すると、犬や猫に強く曝露されることで惹起される喘息発作イベントは喘息発作全体の3割から4割を占め、米国全体では犬に感作された群で毎年100万件以上、猫に感作された喘息発作は毎年50万件以上、増加すると推計されている¹⁰⁾。

3. 乳幼児期のペット飼育とアレルギー疾患発症

また、幼児期のペット飼育が将来のアレルギー症状の発症リスクにつながることを示されている。欧州で実施されているBAMSE/MedALLコホート研究において、4歳児779人を対象に、犬や猫を飼育している家庭におけるアレルギー症状が調査されている。その結果、4歳または8歳時にFel d 1もしくはCan f 1に対し感作されている場合、16歳で猫もしくは犬にアレルギー症状があるリスクを評価したオッズ比は13.7 (95% CI 8.3-22.7) もしくは8.0 (95% CI 2.3-27.7) と推計されている¹¹⁾。

一方で、児が生まれる前から犬や猫の飼育がある家庭の喘息発症に関しては、別の結果になることを指摘した報告がある。欧州における9つの縦断的コホート研究から得られた5歳から11歳の親子77434組のデータから、犬や猫の飼育と、その後の喘息発症リスクの関連が調査された。すると、犬や猫の飼育そのものは5歳から11歳時の喘息リスクを増加させなかったものの、ペットに対する感作があると喘息リスクを有意に高める可能性が示唆された(図1)¹²⁾。すなわち、特に犬や猫に感作されている児のペット飼育は喘息のリスクを有意に上昇させるため推奨は難しいことが推測できる。

4. ペット飼育とペットアレルギーとの関連

前述のように、犬や猫の飼育は、感作されるリスクが高まり、感作された場合はさらに、

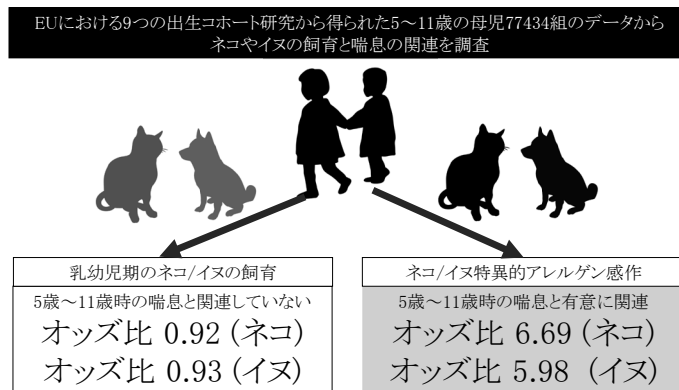


図1

イヌやネコの飼育と喘息発症リスクは、感作されることでふたつのルートに
わかれる可能性がある(文献12より筆者作成)

将来的な懸念が増えることが示唆される。

しかし一方で、犬や猫の飼育は、アレルギー疾患の発症を予防する可能性もあるとする報告もある。スウェーデンの7歳から8歳の小児1029人を対象にしたアンケート調査に基づく横断調査において、幼少期に犬や猫を飼育していない家庭では、喘息・アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎といったアレルギー疾患の発症リスクが49%あったものの、5匹以上のペットを飼育している家庭では喘息発症リスクが0%まで低下したと報告している¹³⁾。

このメカニズムに関しては、アレルギー量とアレルギー感作における『ベル型の反応』があるという報告から推測できる。成人2502人を対象に、その家庭で採取されたハウスダストサンプル中の猫アレルギー量を調査し、皮膚プリックテストにより感作率を調べた研究がある¹⁴⁾。この研究では、猫アレルギー曝露量を10段階に分けて猫アレルギー感作率を検討している(ハウスダスト1g中の猫アレルギー量 0.05-151 μ g)。すると、最も低いアレルギー曝露群(<0.05 μ g/g)と最も高い曝露群(>151 μ g/g)では、猫アレルギー感作率が有意に低かった。一方、中程度

の曝露群では猫アレルギー感作リスクが増加し、オッズ比は2.1-2.5だった。すなわち、猫アレルギー量と感作リスクは、ベル型の関係があると推測される。

また、出生前から猫を飼育していると、防御抗体であるIgG4抗体が産生される可能性が高まる、すなわちペットを飼育することで脱感作が誘導されやすくなるというメカニズムもある¹⁵⁾。

ペット飼育している患者において、感作され症状を発症するメカニズム、そして防御抗体により発症を抑制するメカニズムの両方が働いていると考えられるが、どちらのメカニズムがより強く働いているかを検討した報告がある。猫アレルギーのある参加者24人と猫アレルギーのない参加者14人に対する検討では、猫アレルギーへの反応を抑制するための免疫メカニズムは強化されているものの、その状況でも猫アレルギー患者の呼吸機能は有意に低下しており、喘息薬の減量効果までには至らなかったと報告されている¹⁶⁾。

したがって、出生前から猫飼育を有する人に猫飼育を禁止する必要性はないものの、猫アレルギーのある喘息患者については、猫の飼育継続により喘息リスクを高める可能性が

あると考えられる。

5. 衛生仮説：動物を飼うことによるアレルギー体質の予防効果

ペットを多く飼育するとベル型の作用が働くと前述した。この猫を多く飼育することによる感作予防には「衛生仮説」が関係しているという報告がある。

ウィスコンシン州で実施されているWISC出生コホート研究に登録された農家111家族と非農家の129家族を対象に、生育環境と生後2～4ヶ月までのアレルギー疾患の発症リスクを評価した研究がある。すると農家で育った小児のアトピー性皮膚炎の発症リスクは低いことが示された。そして、さらに明らかになったのは、予防効果には一定の条件があることだった。すなわち、特にアレルギー発症リスクが低い群は、出生前から様々な種類の動物との接触があり、さらに室内外でのイヌとの頻繁な接触があったことが示された¹⁷⁾。つまり、アレルギー発症予防のためには、限定された数や種類の動物との接触では効果が不十分であり、エンドトキシンなど、環境中の毒素に対して長期的かつ繰り返し曝露される必要があると考えられる。

6. 環境整備の有効性

ペットアレルギーに対する環境整備の有効性に関しては、限定的な効果が示されている。ハムスター、猫、犬、フェレットといったペットを飼育している喘息患者20人に、寝室からペットを排除したり、屋外で飼育することで、気道過敏性が改善したという日本からの報告がある¹⁸⁾。しかし別の研究では、猫を手放したあとに猫アレルギー量が感作リスク以下まで低下するには、20～24週間を要することが示されている¹⁹⁾。ペットを飼育している家族の心理的な要素も考慮すると、必ずしも現実的な方法とは言えない。

では、環境中ペットアレルギーを減少さ

せる、すなわち掃除機の頻回の使用やHEPAフィルター (High Efficiency Particulate Air Filter) を使用した空気清浄機の使用などはどうだろうか²⁰⁾。実際に、掃除機²¹⁾や空気清浄機²²⁾により、空気中に浮遊するペットアレルギーを減少させたという報告がある。しかし、環境整備による喘息に対する効果は一定しておらず、すくなくとも単一の方法による環境整備の効果は乏しく、複数の環境整備の方法を併用することで有効性が認められるというシステムティックレビューがある²³⁾。すなわち、症状を改善させるまでペットアレルギーを低減させる環境整備は容易ではないと推測される。

ペットの洗浄に関しても十分な効果は得にくいという報告がある。猫8匹を1週間毎に繰り返し洗浄し、Fel d 1濃度を確認した検討がある。結果として、猫を洗浄すると空気中のFel d 1濃度は平均44%減少したものの、洗浄の効果は1週間も維持されなかったと報告されている²⁴⁾。犬の洗浄に関しても同様である。犬25匹の洗浄前3日間と洗浄後7日間のアレルゲン (Can f 1) を測定し、洗浄による犬アレルギー量の変化を検討した報告がある。するとCan f 1量は、洗浄後1日目・2日目に有意に低下したものの、3～7日目はその差が消失した。すなわち、犬や猫の定期的な洗浄は効果の維持は困難であることが示唆され、洗浄も現実的な方法ではないと推察される。

7. ペットアレルギーの拡散性

さらに、ペットアレルギー、特に猫アレルギーは拡散しやすいことが問題点として挙げられる。猫飼育のある家庭が多いクラス (>25%) と少ないクラス (<10%) に通う10歳から12歳の生徒に対し、猫飼育のない小児の衣服に付着している猫アレルギー量を調査すると、登校日の後に有意に増加することが示されている²⁵⁾。すなわち、猫アレルギー

ンは、衣服に付着して拡散していることが示される。さらに、夏季休暇の最終週と登校後の第二/第三週に、生徒の喘息症状や薬物使用に関し検討した研究は、猫を飼っている家庭が18%以上いるクラスに通い始めた、猫を飼っていない児のピークフロー値は有意に低下し、喘息症状のある日数が増加したと報告されている²⁶⁾。すなわち、ペットがいる部屋を分離したり、寝室への入室を禁止するなどの対策は限定的であると推測できる。

8. 低アレルギーペット

犬や猫アレルギーに関し、短毛種はアレルギー性が低いという考え方がある。しかし、マルチーズ、プードル、シーザー、ヨークシャーテリア、ポメラニアン、スピッツ、コッカースパニエル、ビションフリーゼの8犬種に関する検討では、これらの犬種間でアレルギー量に有意差を認めなかったと報告されている²⁷⁾。猫に関しても同様で、医療的処置のために動物病院に受診した猫26匹に対する検討では、年齢、性差、そして去勢状態とアレルギー量に差はなかったと報告されている²⁸⁾。したがって、犬や猫の種類でアレルギー性の差があるとする根拠はないと考えられる。

9. ペットアレルギーに対する免疫療法

このような背景もあり、アレルギー免疫療法について期待されている。ただし、効果の持続性やコスト、そして治療期間が長いことなど、研究が必要なテーマは多い²⁹⁾。舌下免疫療法に関しても、有効であったという報告もあるものの、まだ実用化には至っていない³⁰⁾。強力な免疫療法のルートとして、経リンパ節免疫療法の報告もある。2012年の報告によると、経リンパ節免疫療法を3回行った結果、花粉症状が7.4倍改善したという結果が得られている³¹⁾。

一方、ワクチン接種によりネコアレルギー

量そのものを減少させる方法も模索されている。Fel d 1とウイルス様粒子 (Virus-like Particles; VLPs) を結合させたワクチンを接種することで抗Fel d 1抗体が誘導し、猫アレルギーの産生量を低下させたと報告されている³²⁾。

最後に

ペットアレルギー、特に犬・猫アレルギーに焦点を当て、ペットアレルギーの現状と未来に関して概説した。ペットアレルギーに関しては、対症療法や環境整備だけでなく、免疫療法をはじめとした治療法の発展が望まれている。また、犬や猫の飼育に関し、メリット・デメリットを意識することが求められる。

したがって、筆者は、環境整備や対症療法を適切に指導しながらも、どのようにペットと共存できるかを患者と相談していくこともまた、大事な視点であると考えている。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の内容について、他者との利害関係を有しません。

参考文献

- 1) American Academy of Pediatrics, When Pets Are the Problem: <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/allergies-asthma/Pages/When-Pets-Are-the-Problem.aspx>
- 2) Schoos AM, Nwaru BI, Borres MP. Component-resolved diagnostics in pet allergy: Current perspectives and future directions. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1164-73.
- 3) 一般社団法人ペットフード協会, 2020年(令和2年)全国犬猫飼育実態調査: <https://petfood.or.jp/data/chart2020/index.html>
- 4) Yamamoto-Hanada K, Borres MP, Åberg MK, Yang L, Fukuie T, Narita M, et al. IgE

- responses to multiple allergen components among school-aged children in a general population birth cohort in Tokyo. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100105.
- 5) McNicholas J, Gilbey A, Rennie A, Ahmedzai S, Dono JA, Ormerod E. Pet ownership and human health: a brief review of evidence and issues. *BMJ(Clinical research ed)*. 2005; 331 (7527): 1252-1254.
 - 6) 西田 豊. アレルゲン 動物. *日本小児アレルギー学会誌* 2020; 34: 264-70.
 - 7) Satyaraj E, Wedner HJ, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy* 2019; 74 Suppl 107: 5-17.
 - 8) Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy* 2016; 71: 1066-8.
 - 9) Arbes SJ, Jr., Cohn RD, Yin M, Muilenberg ML, Friedman W, Zeldin DC. Dog allergen (Can f 1) and cat allergen(Fel d 1) in US homes: results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 111-7.
 - 10) Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A, Sever ML, Cohn RD, Salo PM, et al. Sensitization and Exposure to Pets: The Effect on Asthma Morbidity in the US Population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 101-7. e2.
 - 11) Asarnej A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 813-21. e7.
 - 12) Pinot de Moira A, Strandberg-Larsen K, Bishop T, Pedersen M, Avraam D, Cadman T, et al. Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: A meta-analysis of more than 77,000 children from the EU Child Cohort Network. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150: 82-92.
 - 13) Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, Adlerberth I, Rudin A, Saalman R, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One* 2018; 13: e0208472.
 - 14) Custovic A, Hallam CL, Simpson BM, Craven M, Simpson A, Woodcock A. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 537-9.
 - 15) Renand A, Archila LD, McGinty J, Wambre E, Robinson D, Hales BJ, et al. Chronic cat allergen exposure induces a TH2 cell-dependent IgG4 response related to low sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1627-35. e13.
 - 16) Wambre ER, Farrington M, Bajzik V, DeBerg HA, Ruddy M, DeVeaux M, et al. Clinical and immunological evaluation of cat-allergic asthmatics living with or without a cat. *Clin Exp Allergy* 2021; 51: 1624-33.
 - 17) Steiman CA, Evans MD, Lee KE, Lasarev MR, Gangnon RE, Olson BF, et al. Patterns of farm exposure are associated with reduced incidence of atopic dermatitis in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1379-86. e6.
 - 18) Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005; 127: 1565-71.
 - 19) Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 730-4.
 - 20) Satyaraj E, Wedner HJ, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy* 2019; 74 Suppl 107: 5-17.
 - 21) Green R, Simpson A, Custovic A, Faragher B, Chapman M, Woodcock A. The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999; 54: 484-8.
 - 22) van der Heide S, van Aalderen WM, Kauffman HF, Dubois AE, de Monchy JG. Clinical effects of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 447-51.

- 23) Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1854-69.
- 24) Avner DB, Perzanowski MS, Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Evaluation of different techniques for washing cats: quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 307-12.
- 25) Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedrén M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1012-7.
- 26) Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renström A, Hedrén M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 694-8.
- 27) Sim DW, Lee JS, Park KH, Kim KS, Jeong KY, Lee JH, et al. No Difference in Allergenicity Among Small-Sized Dog Breeds Popular in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022; 14: 143-5.
- 28) Kelly SM, Karsh J, Marcelo J, Boeckh D, Stepner N, Santone B, et al. Fel d 1 and Fel d 4 levels in cat fur, saliva, and urine. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1990-2.e3.
- 29) Dance A. The race to deliver the hypoallergenic cat. *Nature* 2020; 588: S7-s9. 1.
- 30) Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, González-Mancebo E, Fernández-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2007; 62: 810-7.
- 31) Senti G, Crameri R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1290-6.
- 32) Thoms F, Jennings GT, Maudrich M, Vogel M, Haas S, Zeltins A, et al. Immunization of cats to induce neutralizing antibodies against Fel d 1, the major feline allergen in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 193-203.

Pet Allergy

Kenta Horimukai

Department of Pediatrics, Jikei University Katsushika Medical Center

Abstracts

The increase in pet ownership and concerns about allergies has placed asthmatics, especially those sensitized to pets, at higher risk for attacks, highlighting the need for appropriate allergy management strategies. While pet ownership is associated with risk of allergic diseases, it also provides benefits, such as improved well-being. Therefore, allergy management must consider these multiple factors. Studies suggest that prenatal exposure to pets does not directly increase the risk of childhood asthma. However, early life sensitization to pets is proven to increase risk of asthma. Contrastingly, pet ownership is also proven to contribute in allergy prevention. Therefore, recommending pet ownership for children with allergies, especially those sensitized to pets, remains a complex issue. Challenges arise from the widespread presence of pet allergens and limited effectiveness of current environmental control measures. Therefore, effective treatments should be developed and advanced.

Key words:

dog, pet, cat, Can f 1, Fel d 1

日本環境アレルギー学会会則

制定 平成 5. 7. 24
改訂 平成 15. 7. 13
改訂 平成 28. 7. 10
改訂 令和 6. 5. 27

第一章 総 則

- 第一条 本会は日本環境アレルギー学会 (JAPANESE SOCIETY OF ENVIRONMENTAL ALLERGY) と称する。
- 第二条 本会はわが国における環境に起因するアレルギー疾患の調査、基礎的並びに臨床的研究、予防、治療の進歩、発展に寄与することを目的とする。
- 第三条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。
(1) 年一回以上の学術集会 (以下学会と称する) および学会総会 (以下総会と称する) の開催
(2) 会誌の発行
(3) その他、本会の事業目的を達成するために必要な事項
- 第四条 本会の主たる事務所を前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科内に置く。

第二章 会 員

- 第五条 本会の趣旨に賛同し、所定の手続きを終えた者は、本会の会員となる。
- 第六条 本会に入会しようとする者は、評議員の推薦状及び所定の事項 (所属、職、地位、専門、住所、氏名等) を記入して事務局へ申し込むものとする。
- 第七条 会員は別に定めた会費を納入し、定期総会、集会に出席し会誌の配布をうけ、またその業績を本会の集会及び会誌に発表することができる。
- 第八条 会員で理由なく2年以上会費未納の場合は退会と見なすことがある。
退会を希望する者はその旨本会に通知する。その義務を怠り、又は本会の名誉を著しく毀損した時は、理事会の議により会員の資格を失うことがある。
- 第九条 本会に名誉会員、顧問、及び賛助会員を置く事ができる。

第三章 役 員

- 第十条 本会に次の役員を置く。
- | | |
|-------|-----|
| 会 長 | 1名 |
| 理 事 長 | 1名 |
| 常務理事 | 若干名 |
| 理 事 | 若干名 |
| 評 議 員 | 若干名 |
| 監 事 | 2名 |
- 第十一条 会長は本会を代表し総会及び学術集会の運営に当り評議員会、及び総会の議長となる。会長の選考は理事会で推薦し、評議員会の議を経て総会で決定する。その任期は前期総会終了時に始まり、当期総会終了時に終る。

第十二条

- (1) 常務理事は日常の業務を執行する。理事は会長を補佐し本会の総務、財務、編集等の業務を分担する。評議員は評議員会を組織し本会に関わる諸事を協議、決定し総会の承認を得る。監事は会務の監査を行う。
- (2) 理事及び評議員の任期は3年、互選によって選出することとする。また再任を妨げない。
- (3) 理事長は理事会の議長となる。その任期は3年とし再任を妨げない。
- (4) 理事会、評議員会は半数以上の出席(委任状を含む)を必要とする。議決は出席者の過半数により決める。

役員は別記役員選考規定により選出される。

第四章 財 務

第十三条 本会の経費は次の収入による。

- (1) 会 費
- (2) 賛助会費
- (3) 寄 付 金
- (4) その他の収入

第十四条 会費は年額5,000円とする。

第十五条 本会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日に終わる。

第十六条 本会の予算及び決済は監事の監査を受けた後、理事会、評議員会の議を経て承認をうける。

第五章 集 会

第十七条 会長は年一回以上、総会及び学会を招集する。

付 則

1. 本会則は平成5年7月24日より施行する。
2. 本会則の改正は理事会、評議員会にはかり総会の承認を求める事とする。

名誉会員内規

1. 日本環境アレルギー学会会則第九条に基づき環境アレルギー学ならびに学会の発展に著しく貢献した会員で、満75歳以上に達した者は、名誉会員に推薦される資格がある。
2. 名誉会員は、理事3名以上による推薦を要し、理事会、評議員会の承諾を得て推挙されるものとする。
3. 名誉会員に推挙された者は、評議員、理事の役職から除外される。
4. 名誉会員は評議員会に出席して意見を述べることはできるが、議決に加わることはできない。
5. 名誉会員は、会費はこれを徴収しない。

日本環境アレルギー学会役員

【役 員】

理 事 長	土橋 邦生					
常 務 理 事	岡野 光博	杉浦真理子	東田 有智	山口 正雄	吉原 重美	
理 事	石塚 全	相良 博典	佐藤 一博	佐野 博幸	中村 陽一	
	永田 真	新實 彰男	久田 剛志	堀口 高彦	横山 彰仁	
監 事	足立 満	松永佳世子				

【評 議 員】

浅野浩一郎	石塚 全	岩永 賢司	岡野 光博	金廣 有彦
川部 勤	黒澤 一	古賀 康彦	相良 博典	佐藤 一博
佐野 博幸	白井 敏博	杉浦真理子	高山かおる	谷口 正実
鶴巻 寛朗	東田 有智	土橋 邦生	長瀬 洋之	中村 陽一
永田 真	新實 彰男	西村 善博	久田 剛志	檜澤 伸之
平田 一人	笛木 直人	笛木 真	藤枝 重治	放生 雅章
保澤総一郎	堀口 高彦	松瀬 厚人	村木 正人	矢寺 和博
矢富 正清	山口 正雄	横山 彰仁	吉原 重美	渡邊 直人
和田 裕雄				

以上任期：令和4年6月19日～令和7年総会日まで

【委 員 会】

将来構想委員	石塚 全	金廣 有彦	川部 勤	相良 博典	佐野 博幸
	永田 真	久田 剛志	堀口 高彦	矢寺 和博	和田 裕雄
編 集 委 員	岡野 光博	川部 勤	古賀 康彦	佐藤 一博	杉浦真理子
	土橋 邦生	久田 剛志	山口 正雄		

(以上五十音順)

【名誉会員】

伊藤 幸治	中島 重徳	宮本 昭正	池澤 善郎	宇佐神 篤
上田 厚	浅井 貞宏	大田 健	眞野 健次	岸川 禮子
末次 勸	松下 兼弘			

日本環境アレルギー学会誌投稿規定

1. 本会誌の原稿は、環境アレルギーに関連するあらゆる分野の未発表の和文論文並びに英文論文（原著、総説、症例及び調査報告、資料、短報など）、会報、抄録、雑報などとする。
2. 本会の会員は、会誌に投稿することができる。原稿の採否、掲載の順序、体裁などは、編集委員会が決定する。また、編集委員会は、本会の目的に添う原稿を依頼することができる。
3. 本会誌に投稿する論文は、人を対象とする場合には、ヘルシンキ宣言の精神に則ったものであり、また、実験動物を用いたものは、各施設の動物実験指針に則って倫理的に行われたものでなければならない。

4. 論文の構成

- (a) 原著論文は、①タイトルページ、②key words、③和文抄録、④緒言、⑤研究対象、方法、⑥結果、⑦考察、⑧謝辞、⑨引用文献、⑩図の説明文、⑪英文抄録を、①～⑪の順序で構成し、それぞれ改頁して記載する。ページを記入する。
- (b) 速報の構成は原則として原著論文に準ずる。症例報告は⑤、⑥を症例呈示として記載する。

5. 原稿の作成

原稿の作成にあたっては次の諸点に留意されたい。

原稿はA4判用紙にダブルスペース（行間を1行分あける）で入力し、余白を上下左右各30mmとること。明朝体12ポイントで、1ページ600字程度とする。数字及び英字は半角文字で入力する。通しでページ番号を入れること。

(a) タイトルページ (1 ページ目)

論文の種類（「原著」、「症例報告」など）、表題（略語を用いないこと）、著者名（ふりがなつき）、所属機関名、簡潔表題（brief title for a running head、40字以内）、代表者の連絡先（住所、電話、FAX、E-mail address）を原稿1枚目に明記すること。

なお共著者は実際の共同研究者に限り、過多とならぬよう注意すること。

(b) 2 ページ目

論文中のkey words（日本語・英語で5語以内）、および原稿中の略語（全綴り明記）をABC順に配列し、原稿第2枚目に一括記載すること。

(c) 抄録 (3 ページ目)

原著、速報及び症例報告には簡明な和文抄録（500字以内）と、それに対応する英文抄録（500語以内）を必要とする。

抄録は構造化抄録（structured abstract）とし、背景・目的（Background）、方法（Methods）、結果（Results）、結語（Conclusion）等に分けて記載する。但し、症例報告は必ずしもstructured abstractでなくてもよい。

(d) 記述は現代かなづかい、かな交り、横書きとし、簡明を期すること。

(e) 略語はb項のほか、文中初出のものは全綴りの後（ ）内に記し、原則として新しい略語を用いないこと。

ただし、止むを得ない場合は国際刊行物を参照し、適切な略語を選ばれたい。

(f) 外来語および外国人名で慣用訳のないものは原字そのままを用いること。動物、植物、細菌などの学名はアンダーラインを付し（印刷の場合イタリック体とするため）、2命名法によって属名の最初の1字のみは大文字にすること。

文中の外来語は固有名詞（人名、商品名など）を除き、原則として小文字を使用すること。

- (g) 薬品名は一般名で記載する（商品名を記載する必要がある場合には初出時に一般名に続け[®]と記載する）。
- (h) 度量衡の単位にはm、cm、mm、 μ 、nm、pm、l、ml、 μ l、kg、g、mg、 μ g、ng、pg、xgなどをを用い、各符号の後に省略記号（・）をつけないこと。
- (i) 数を表すにはすべて算用数字を用いるが、成語はそのまま用いること。（例：一般、同一、1回、1度）
- (j) 英文原稿の構成は和文原稿に準じる。
- (k) 図、表、写真等は、本文とは別にまとめる。

それらの番号は、図1、表1（英文では、Fig.1、Table1）のごとく、それぞれに一連番号を付し、挿入箇所を本文に記載する。

- (l) 図、表、写真等のカラーでの投稿を可能とし、カラー投稿はカラー掲載（電子版）とする。カラー掲載を希望しない場合、白黒で投稿すること。
- (m) 図・表の表題説明は、図の場合は図の下に、表の場合は表の上に書く。
説明は、その内容を十分に理解させるに足るもので、和文論文の場合も欧文で書くことが望ましい。
- (n) 文献は引用順に番号をつけて最後に一括し、下記の記載例の形式で記す。
本文中の記載も「…知られている¹⁾、あるいは、…²⁾、…³⁾、…¹⁻⁵⁾」のように、文献番号をつける。
また、著者が4名を超える場合には最初の3名を記し、あとは「ほか」（英文ではet al.）とする。

[記載例]

<学術雑誌> 著者名. 表題. 雑誌名 発行年（西暦）；巻：初頁－終頁

- 1) 関 覚二郎. 米国産杉材工作ガ因ヲナセル喘息発作. 日内会誌 1926；13：884 - 8.
- 2) 七條小次郎, 齋藤 武, 田中 茂, ほか. こんにやく喘息に関する研究（第一報）. 北関東医学1951；1：29 - 39.
- 3) Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. J Exp Med 1935；61：643 - 56.
- 4) American Thoracic Society. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1962；85：762 - 8.

<単行本> 著者名. 表題. 編者名. 書名. 発行所所在地：発行所, 発行年（西暦）：引用初頁－終頁.

- 1) 石崎達. 職業アレルギーの疫学. 職業アレルギー研究会編. 職業性喘息. 東京：朝倉書店, 1976：1-16.
- 2) Williams DA. The social consequences of allergic diseases in the employed and self-employed with special reference to occupations. In：Netherlands Society of Allergy, Netherlands Institute for Preventive Medicine, Netherlands Society of Occupational Medicine, editors. Occupational allergy Leiden：Stenfert Kroese, 1958：108-37.
- 3) Patterson R, Zeiss CR Jr, Grammer LC, et al. editors. Allergic diseases：diagnosis & management. 4th ed. Philadelphia：Lippencott, 1993.

上記の記載例は、Uniform requirements for manuscripts submitted to bio-medical journals (1991) に準じた。

雑誌名の略記は、List of Journals in Index Medicus及び医学中央雑誌略名表を用い、不明の場合には省略せずに書くこと。

6. 原稿の投稿は、本文、図、表についてそれぞれファイルを作成し、電子メールにファイル添付で送付する。

または電子メディア (CD・USBメモリー) に保存したものを下記へ送付する。その際は送付記録が残る方法で送付すること。

送付先 〒371-8514 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科
日本環境アレルギー学会編集委員会 委員長 久田剛志
Tel&Fax : 027-220-8944
E-mail : hisadat@gunma-u.ac.jp

7. 投稿論文の研究について、他者との利害関係の有無を記載した利益相反 (conflict of interest) に関する開示書 (別紙規定様式 (2-B)) を提出する。本書類は論文の採否には影響しないが、論文が本会誌に掲載される際に明記される。
8. 著者校正は、原則として初校1回のみとする。
9. 投稿原稿の掲載料は、筆頭著者またはコレスポンディングオーサが会員であれば無料とする。未会員の場合は6,000円とする。
10. 別刷りの配布はない。
11. 投稿論文の採否は2人のレフェリーによる審査を経て決定する。
12. 掲載論文は学会ホームページにて、学会員に対しオンライン公開する。
13. 本誌に掲載された論文等の著作権は、本学会に帰属する。
14. 電子版掲載論文をオリジナルとする。

日本環境アレルギー学会編集委員会

(様式 2-B)

日本環境アレルギー学会刊行誌におけるCOI申告書

著者名: _____

論文題名: _____

論文種類: 原著・症例報告・速報・Letters to the Editor・綜説

(該当項目に○をつけて下さい。)

(著者全員について、投稿時点の前の年から過去3年間に対象に、発表内容に関係する企業・組織または団体とのCOI状態を記載すること)

項目	該当の状況	有に該当する場合、著者名:企業名などの記載
① 報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・無	
② 株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・無	
③ 特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有・無	
④ 講演料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑤ 原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑥ 研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が100万円以上	有・無	
⑦ 奨学(奨励)寄附などの総額 1つの企業・団体からの奨学寄附金を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が100万円以上	有・無	
⑧ 企業などが提供する寄附講座 (企業などからの寄附講座に所属している場合に記載) *実質的に使途を決定し得る寄附金の総額が年間100万円以上のものを記載	有・無	
⑨ 旅費、贈答品などの受領 1つの企業・団体から年間5万円以上	有・無	

本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます

申告日: 年 月 日

筆頭著者署名: _____

日本環境アレルギー学会雑誌 第31巻 第2号
Journal of the Japanese Society of Environmental Allergy

編集委員

委員長 久田 剛志
委 員 岡野 光博 川部 勤 古賀 康彦
佐藤 一博 杉浦真理子 土橋 邦生
山口 正雄

発行所 日本環境アレルギー学会
〒371-8514 群馬県前橋市昭和町3-39-22
群馬大学大学院保健学研究科
Tel & Fax 027-220-8944
URL <https://plaza.umin.ac.jp/jea/>

発行日 2024年7月

印刷所 日本特急印刷株式会社
〒371-0031
群馬県前橋市下小出町2-9-25

JOURNAL OF THE JAPANESE SOCIETY OF ENVIRONMENTAL ALLERGY

Vol. 31 No. 2

July 2024

REVIEWS :

Smoking and allergic inflammation	Y. Uchida ¹ , et al.	(1)
Allergic rhinitis and environmental change	M. Okano, et al.	(9)
Allergy to food related substances	S. Suzuki	(17)
Environmental change and the future of adult food allergy	K. Masaki	(25)
Pet Allergy	K. Horimukai	(33)