

図2 性別の総 IgE 抗体の高い者の割合

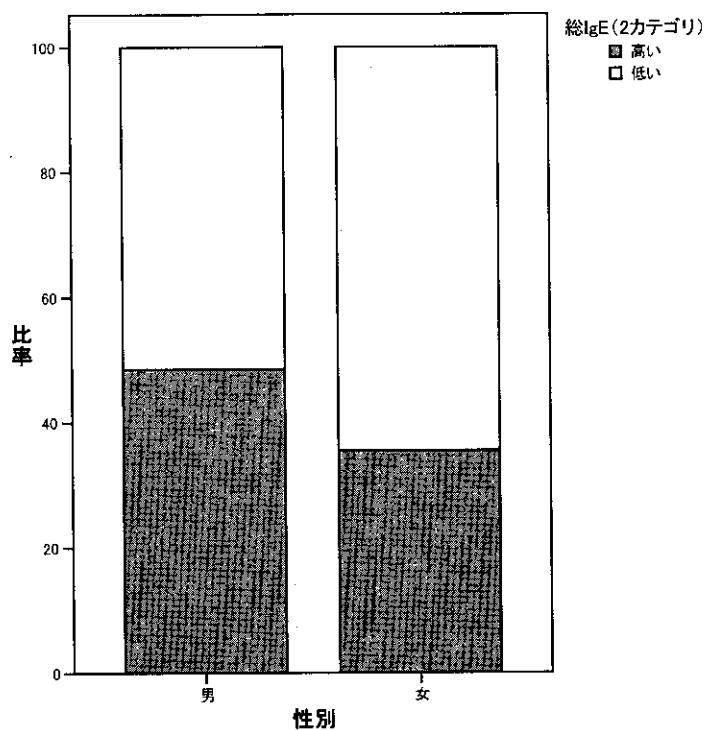
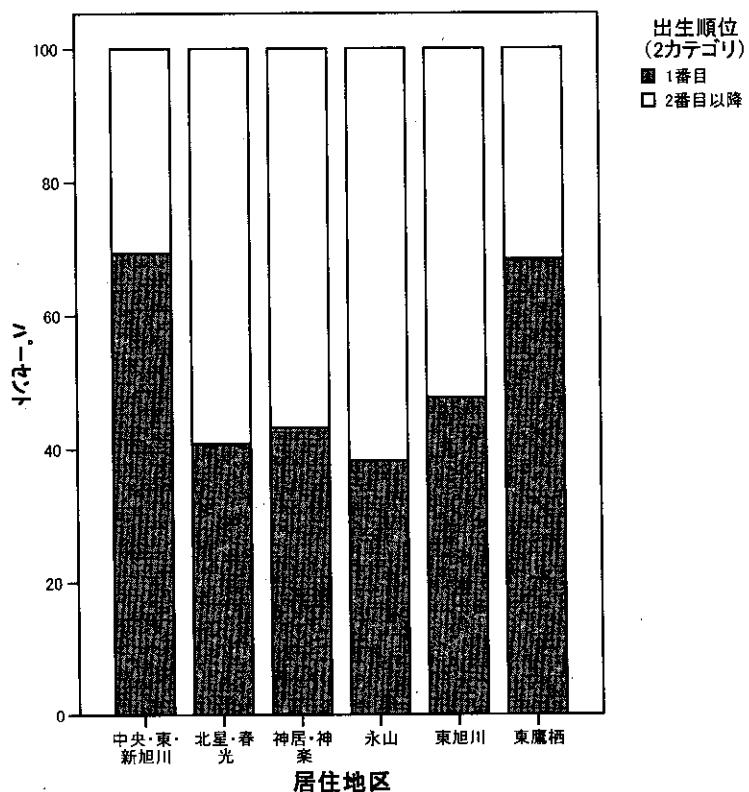


図3 各居住地区における出生第1子の割合



χ^2 検定、 $p < 0.05$

図4 各居住地区における免疫指標値の分布

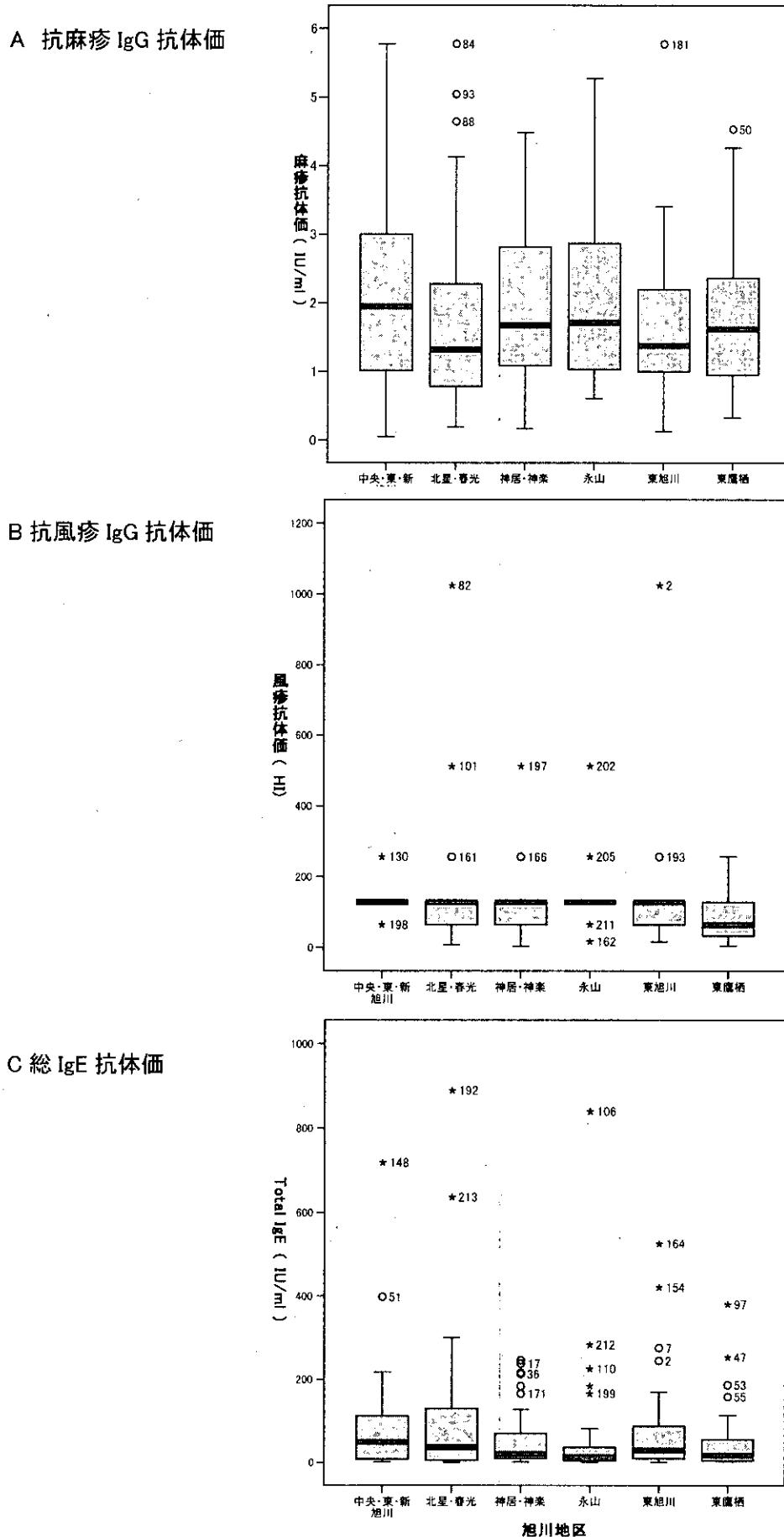


図5 各居住地区における抗風疹 IgG 抗体価の高い者の割合

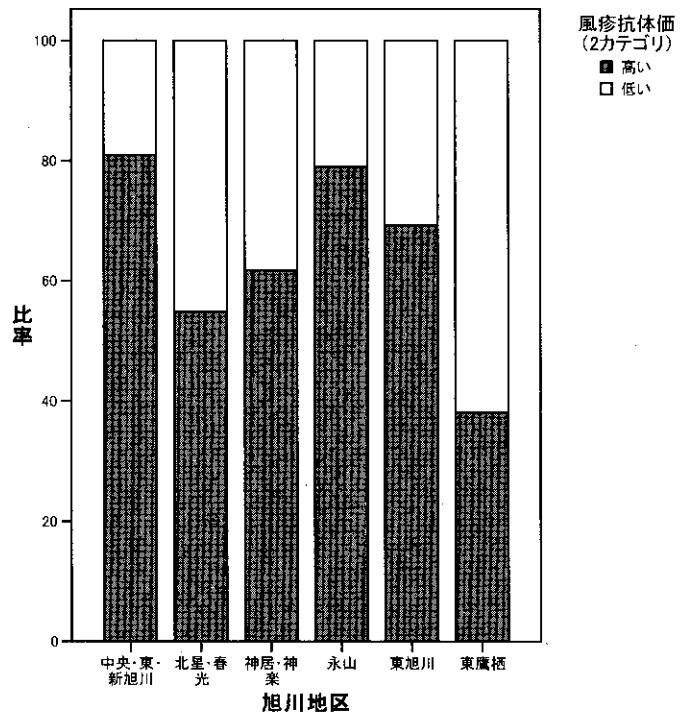


図6 各居住地区における総 IgE 抗体価

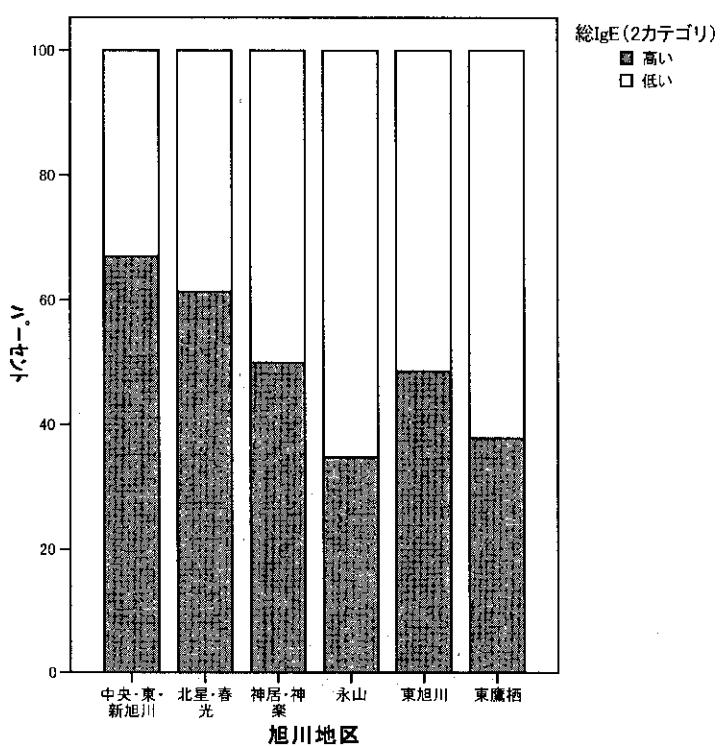


図7 各居住地区におけるアレルギー診断を受けた者の割合(蕁麻疹を除く)

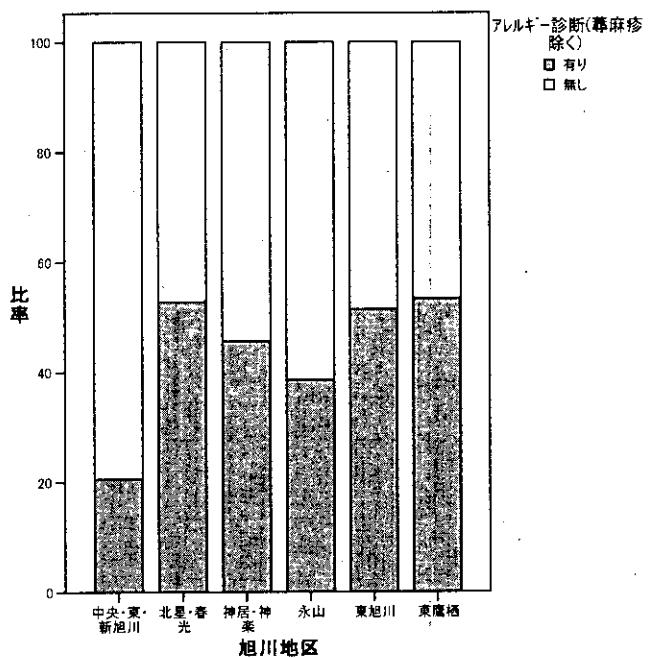


図8 旭川市の各居住地区におけるアレルギー疾患での定期的受診者の割合

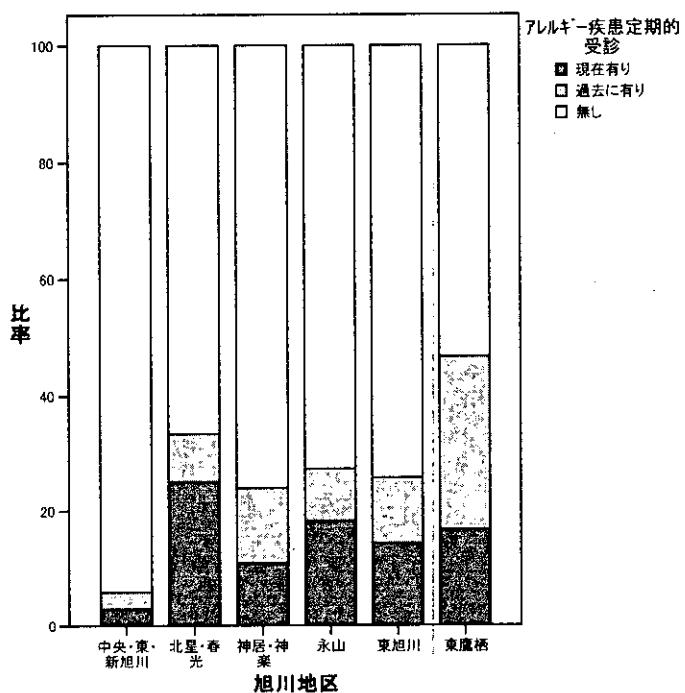


図9 各居住地区における築後3年以内の新築家屋に
居住歴を持つ者の割合

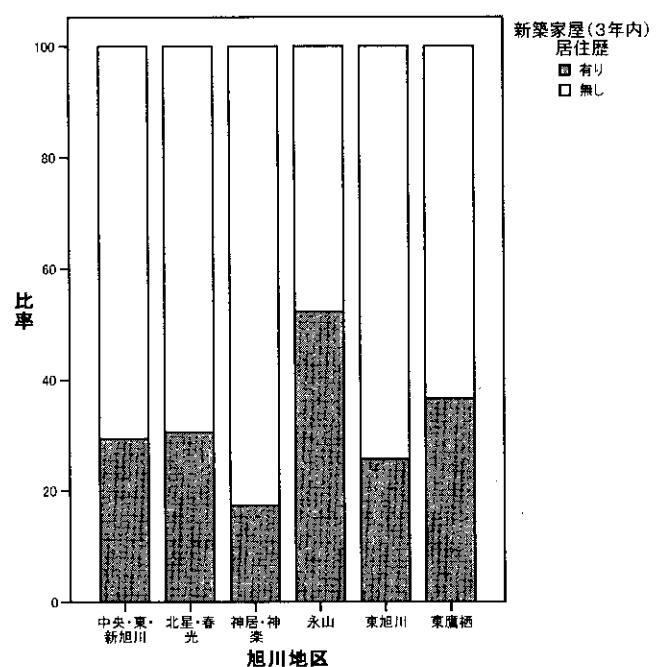


図10 各居住地区における住居形態の割合

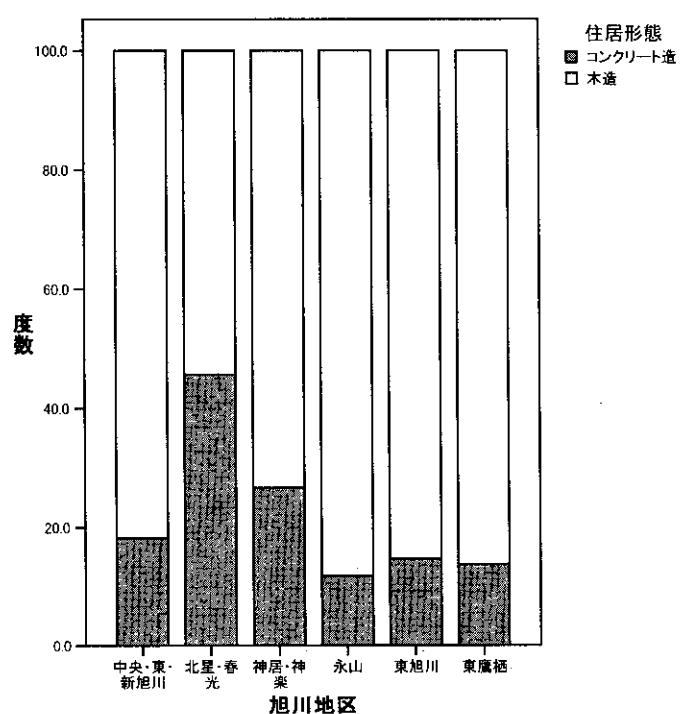


図1.1 各居住地区における同居喫煙者の有る割合

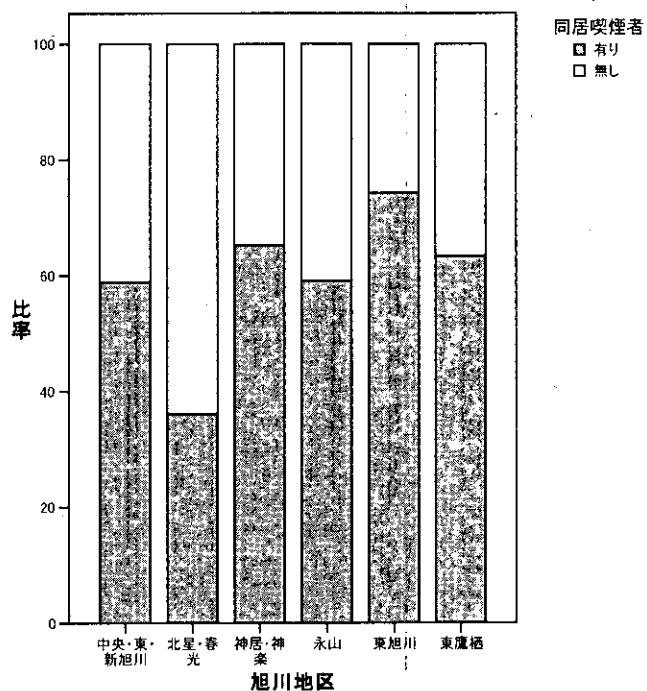
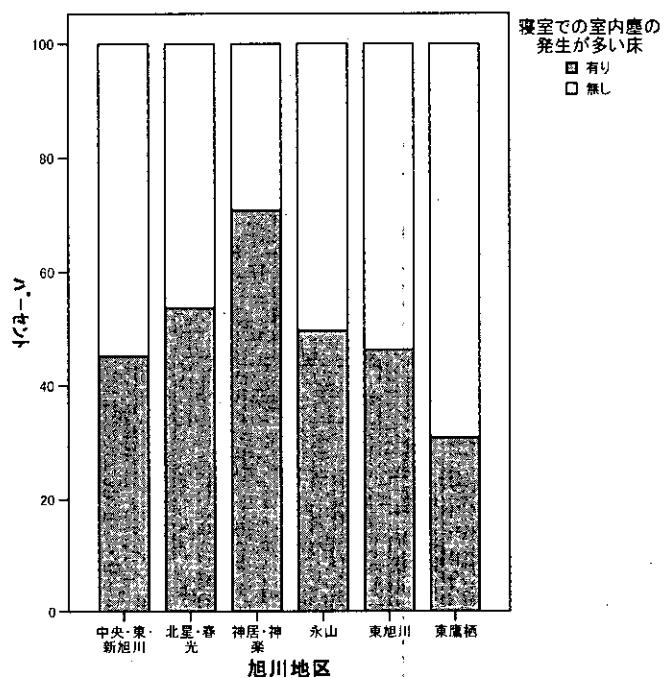


図1.2 各居住地区における寝室でのじゅうたん・畳の使用の割合(室内塵の発生が多い床)



厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業） (分担) 研究報告書

生活環境汚染物質による小児での毒性評価のための 免疫指標の開発に関する研究

—アレルゲン別 IgE 抗体測定—

(分担) 研究者 手島玲子 国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部室長

研究要旨

小児での生活環境リスク評価のための免疫影響指標開発の一環として、今年度も3歳児健診において得た血清中アレルゲン（抗原）、特異的IgE抗体の測定を行った。食物アレルゲン4種及び吸入アレルゲン3種に対するアレルゲン特異的IgE抗体値につき、ELISAで半定量測定を行い、さらに総IgE抗体値との関連について検討した。特異的IgE抗体陽性率は、東久留米（7/45 = 15.6%）、旭川（26/100 = 26.0%）であり、食物アレルギー陽性者の割合は、東久留米（2/45 = 4.4%）、旭川（4/100 = 4.0%）で、吸入アレルギー陽性者の割合は、東久留米（7/45 = 15.6%）、旭川（26/100 = 26.0%）であった。また、総IgE値が100 IU/ml以上の群では何らかのアレルゲン特異的IgE抗体を有する者が56.1%（23/41）と、今年度も高い値を示し、総IgE値はアレルギー状況のよい指標であることが確認された。吸入アレルゲン特異的IgE陽性率は、室内並びに屋外の環境リスク指標となることが示された。今回用いた総IgE値及びアレルゲン特異的IgE値測定の2つのアレルギー指標は、地域住民への環境リスク評価のための予見的アプローチ手段として、実用面において有効性が示された。

研究協力者

澤田純一（国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部部長）
蜂須賀暁子（国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部主任研究官）
高木加代子（国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部重点支援研究員）
奥貫晴代（国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部重点支援研究員）

A. 研究目的

生活環境汚染物質による小児での毒性評価のための免疫指標の開発に関する研究の一環として、私共の分担研究としては、3歳児検診の際に調査協力同意者から採血した血液サンプルについてアレルゲン（抗原）特異的IgE抗体の測定を行い、総IgE値、室内環境、並びに両親のアレルギー履歴との関連について検討を行った。

B. 研究方法

1. 検体

3歳児血液(東久留米市45検体(2回の検査分、1回目; 22検体、2回目; 23検体)、旭川市100検体(7回の検査分、1回目; 22検体、2回目; 18検体、3回目; 10検体、4回目; 12検体、5回目; 11検体、6回目; 14検体、7回目; 15検体))から分離した血清0.3mlずつを用いた。

2. アレルゲン別 IgE 抗体測定

上記1.の血清のうち0.1mlをアレルゲン特異的IgE抗体測定用として用いた。試薬名は、富士レビオ社が輸入元になっているQuidel社のクイーデルアレルギースクリーン(QAS-II)¹⁾で、食物アレルゲン4種(卵白、牛乳、大豆、小麦)及び吸入アレルゲン3種(ネコ上皮、コナヒヨウヒダニ、ハウスタスト1)につき、Enzyme immunoassayに基づく半定量測定を行い、0.0~1, 1, 2, 3, 4の6段階で表示を行った。なお、総IgE抗体濃度の高かった血清については、別途、東久留米市17検体について吸入アレルゲンを主体にしたQuidel社のクイーデルアレルギースクリーンI(QAS-I; QAS-II)の吸入アレルゲン3種に加え、スギ、ブタクサ、カモガヤ、ハルガヤの4種が加わったキット)の測定を行い、旭川市26検体については、シラカバアレルゲンに対するIgE抗体の有無(アラスタッフによる測定)をSRL社に測定依頼した。また、これとは別に、2000~2003年度の旭川市以外のサンプルについて、スギ花粉アレルゲンCry j 1及びCry j 2に対する抗体価をELISA-比色法で測定し、6人分のコントロール血清(総IgE抗体価10IU/ml未満、かつこれまでに特異的IgEが検出されていない血清)

の吸光度のAV+5SD以上を示したサンプルを陽性とした。

C. 研究結果および考察

1. 総IgE抗体測定

東久留米市(H)と旭川市(A)で、総IgE値を単純に平均すると、相加平均で、(H)152.4±264.7IU/ml(1回目(H1); 230.9±353.4, 2回目(H2); 77.2±93.6IU/ml), (A)84.5±147.8IU/ml(1回目(A1); 98.7±153.8, 2回目(A2); 90.6±153.1, 3回目(A3); 82.8±64.4, 4回目(A4); 42.8±46.7, 5回目(A5); 134.5±260.1, 6回目(A6); 46.1±80.5, 7回目(A7); 90.6±175.7IU/ml)となった(Table 1-9)。総IgE値が100IU/ml以上の者の割合は、Hで、15名(15/45=33.3%)、Aで、26名(26/100=26.0%)と、昨年に引き続きHの方が高かった(表10)。アレルギー既往歴との関連についても表10に示してあるが、何らかのアレルギーとの診断を受けたことがあると回答した者は、総IgE値が100IU/ml以上の者で63.4%、100IU/ml未満の者で41.3%と差があった。

2. アレルゲン別IgE抗体測定

QAS-IIを用いて測定した結果(表1-9)、0~1も陽性と考えると、Hで7名が陽性(陽性率7/45=15.6%)(1回目; 6/22=27.2%, 2回目; 1/23=28.3%)、Aで26名が陽性(陽性率26/100=26.0%)(1回目; 8/22=36.4%, 2回目; 4/18=22.2%, 3回目; 3/10=30.0%, 4回目; 2/12=16.7%, 5回目; 2/11=18.2%, 6回目; 4/14=28.6%, 7回目; 3/13=23.1%,)となり、東久留米市では昨年度よりもやや低めであった。また、1.で得られた結果と比較すると、総IgE値の高い人(100IU/ml

以上) の 56.1% (23/41) は、何らかのアレルゲン特異的 IgE 抗体を有しているという結果であった (表 10)。また、アレルギーとの診断を受けたことがあると回答した者では 30.4% に特異的 IgE が検出され、そうでないもの (15.8%) と比べて、約 2 倍の割合を示した (表 11)。

図 1 には、総 IgE 濃度と、検出された特異的 IgE 抗体の数の関係を示すが、総 IgE 抗体が高い人ほど、IgE 抗体が特異的に反応する抗原の種類も増加する傾向がみられた。

さらに、個別のアレルゲンに注目し、食物アレルギー、吸入アレルギー別に地域別に解析した結果を以下に述べる。食物アレルギー陽性者の割合は、H ($2/45 = 3.8\%$)、A ($4/100 = 4.0\%$) で、吸入アレルギー陽性者の割合は、H ($7/45 = 15.6\%$)、A ($26/100 = 26\%$) であり、食物アレルギー陽性者の割合は、両地域で差がなく、比較的低めの値であったが、吸入アレルギー陽性者の割合は、今年度は旭川の方が、幾分高い傾向が得られた。

食物アレルギーとしては、卵白陽性者 6 名、牛乳陽性者 1 名で、最近増えていると報告されている小麦陽性者が、本研究においては初めて 1 名確認された²⁾。大豆陽性者はいなかった。

吸入アレルゲンに関しては、コナヒヨウヒダニ陽性者 31 名、ハウスダスト陽性者 19 名、ネコ上皮陽性者 7 名の順であった。小児では、2-3 歳をピークにして食物アレルギー罹患率が最も高く、年齢が進むにつれ、室内型の吸入アレルゲンであるダニ抗原陽性罹患率が上昇し、次いで屋外型の吸入アレルゲンであるスギアレルゲン陽性罹

患率が上昇してくるという経路が一般的とされる。しかしながら、今回の調査結果及び過去 2 年の結果から、食物アレルギーばかりでなく、室内型の吸入アレルゲンであるダニに陽性の子供が多くみられ、しかもスコア 3-4 を示す子供も多くいるなど室内型の吸入アレルゲンへの罹患率は、すでにかなり高いことが示された。

次に、表 12 に総 IgE 抗体濃度の高かった血清 17 例について、屋外型アレルゲンも含めて測定した結果を示すが、屋外型アレルゲンのスギに関して昨年と同じく 1 名反応するという結果が得られた。また、旭川市の場合は、屋外型吸入アレルゲンとしては、スギ花粉でなく、シラカバの花粉に曝される可能性があるため、IgE 抗体濃度の高い旭川市の 26 検体については、シラカバアレルゲンに対する IgE 抗体の有無を測定した。その結果を表 13 に示す。4 名について、軽度ではあるが、シラカバ IgE 抗体陽性との結果が得られた。表 14 に、平成 12 年度からの血清中総 IgE が 200 IU/ml を越え、かつ何らかの特異的 IgE が検出された血清中の花粉アレルゲン陽性者数の年度別推移を示すが、年度により多少の差はあるものの、4 年間とも 3 歳児での屋外アレルゲンへの感作が起こっている実態が示された。

スギ花粉アレルギーについては特異的抗体の陽性化時期が低年齢化していることが報告され、シーズンを重ねるごとに特異的 IgE が上昇し、陰性化する可能性が少ないとから、その影響が重大である³⁾。また交通量、室内環境等の生活環境の影響も受けやすいと考えられるため、今年度新たに 96-well プレートでの ELISA により測定を行った。スギ花粉の飛散がほとんどない旭

川市のサンプルは除外した。抗原として主要なスギ花粉抗原である Cry j 1 及び Cry j 2 精製品を用い、プレートによる ELISA で行ったため、QAS-II による測定とは結果がやや異なるが、QAS-II で陽性を示したサンプルはすべて Cry j 1 または Cry j 2 特異的 IgE 抗体が陽性であった。

結果は表 15 に示す通り、いずれかに対して陽性であったものは今年度の東久留米市サンプルでは 10/44 (22.7%) 2001-2003 年度の平均では 48/307 (15.6%) であった。総 IgE との関係に着目すると、食物アレルゲンでは総 IgE が高い群 (100 IU/ml 以上) で陽性率 15.7%、低い群 (100 IU/ml 未満) で 2.8%、室内吸入アレルゲンでも高い群で 61.8%、低い群で 11.5% と 5 倍以上の開きが有るのに対し、スギ花粉アレルゲンでは高い群が 24.7%、低い群が 11.9% と 2 倍しか差がなかった (表 16)。個々のサンプルについて見ると、総 IgE が 20 IU/ml 未満でもスギ花粉アレルゲン陽性の者が 6 名見つかっており、総 IgE が低くても陽性になりやすい傾向が見られた。Kulig らによればドイツにおける 3 歳児のカンバおよび草花粉による感作率が 6-7%、発症率が 3% であるが⁴⁾、今回の調査による日本の子供たちのスギ花粉感作率はそれより高めであった。

最後に、年度別に特異的 IgE 抗体保持率がどのように推移したかをアレルゲン別に検討した結果を示す。2000 年は、計 74 名、2001 年は、189 名、2002 年は 204 名、2003 年は 145 名の対象者であるが、図 2a に示すように、食物アレルゲンでは、4 年間で、卵白、牛乳、大豆、小麦すべての陽性者が見られ、合計すると、卵白、牛乳、大豆、

小麦の順に多かった。昨年度までは年度に伴って、食物アレルゲンの割合の減少が観察されたが、今年度 (4.1%) は昨年度 (3.4%) よりやや高い割合であった。図 2b に示すように、室内吸入アレルゲン陽性者割合は、年度によりほとんど変わりがなく、各年度とも、コナヒヨウヒダニ陽性者の割合が最も高かった。図 3 には、4 年間とも調査が行われた東久留米市の年度別特異的 IgE 抗体保持率の推移 (対照者; 2000 年 30 名、2001 年 33 名、2002 年 78 名、2003 年 45 名) を示す。初年度 (2000 年) に食物アレルゲンの割合が非常に高かったが、以降は比較的安定しており、全体の平均と大きな相違点はなかった。

D. 結論

アレルギー指標として、環境の違う 2 地区の 3 歳児の健診時に得られた血清を用いて、アレルゲン特異的 IgE 値の測定を行い、主に総 IgE 値との関連について検討を行った。総 IgE 値の高い者 (100 IU/ml 以上) の 56% は、何らかのアレルゲン特異的 IgE 抗体を有し、低い者の抗体陽性率 9.6% と大きな差があることから、総 IgE 値の測定は、アレルギー指標のよいマーカーになることが示された。

旭川市と、東久留米市の比較では、総 IgE 濃度の相加平均値は昨年度と同じく東久留米の方が高かったが、特異的アレルゲン陽性率は旭川の方がやや高かった。年度によるバラツキがあり、これまでの結果を考え合わせても、地域による顕著な特徴は見いだせなかった。

また、本研究は小児に多いとされる食物アレルギーの実態調査の意味を持ち、陽性

率が非常に高かった2000年度を除き、例年3-9%程度の一般の3歳児において主要な食物アレルギー抗体が陽性であることが判明した。本年度も4.1%が陽性であった。

スギ花粉アレルゲンに対する抗体陽性率は予想されたようにかなり高く、年齢を重ねるにつれて発症者の増加が懸念される。

本分担研究の結果、総IgE値及びアレルゲン特異的IgE値の2つのアレルギー指標に関するまとまったデータが蓄積され、合わせて調査された室内並びに屋外の環境因子、他の免疫指標との関係を吟味された上で、環境リスクを評価するための免疫指標のひとつとして有効に活用されるものと考えられる。

E. 参考文献

- 1) 柴田瑠美子他：クイーデルアレルギースクリーンQAS-I, QAS-IIを用いたアレルギー疾患における特異IgE抗体測定の有用性、医学と薬学、30(3):627-633, 1993.
- 2) 今井孝成他：平成13年度厚生労働省食物アレルギー全国疫学調査結果報告第1報、第14回日本アレルギー学会春季臨床大会号, p304, 2002
- 3) 木村光明他：乳児期にスギIgE陽性となったアレルギー患者9名の臨床像と経過、アレルギーの臨床 24(1):165-168, 2004
- 4) Kulig et al., Development of Seasonal Allergic Rhinitis during the First 7 Years of Life, J. Allergy Clin. Immunol, 106:832-839, 2000

表4 特異的IgEデータ (旭川[2])

検体No	総IgE (IU/ml)	特異的IgE抗体							自己申告 アレルギー	アレルギー 原因	ペット 飼育	両親のアレルギー 既往症
		ハウスダストI	コナヒョウヒダニ	ネコ上皮	小麦	大豆	牛乳	卵白				
A2-02	3	0	0	0	0	0	0	0	アトピー			
A2-03	18	0	0	0	0	0	0	0		犬		母-喘息
A2-04	34*	0	1	0	0	0	0	0	結膜炎			母-鼻炎・結膜炎・食物・ 荨麻疹
A2-05	3	0	0	0	0	0	0	0			ハムスター・ うさぎ	母-結膜炎
A2-06	5	0	0	0	0	0	0	0				母-鼻炎
A2-07	420	1	3	3	0	0	0	0	アトピー			父-鼻炎・荨麻疹、母-鼻 炎
A2-08	14	0	0	0	0	0	0	0				
A2-09	4	0	0	0	0	0	0	0	喘息・アトピー			
A2-10	8	0	0	0	0	0	0	0		犬		父-不明、母-アトピー・鼻 炎・食物・荨麻疹
A2-11	12	0	0	0	0	0	0	0				
A2-12	8	0	0	0	0	0	0	0				父-結膜炎
A2-13	186	0	1	0	0	0	0	0	喘息・鼻炎・荨麻 ダニ・ハウスダス ト・卵白・牛乳			父-荨麻疹、母-鼻炎
A2-14	169	0	±(0~1)	0	0	0	0	±(0~1)	アトピー・鼻炎・ 結膜炎・食物・荨 麻疹	ハウスダスト・ダ ニ・卵白・ごま	金魚	父-喘息・アトピー・鼻炎・ 食物・荨麻疹、母-鼻炎・ 荨麻疹
A2-15	3	0	0	0	0	0	0	0				父-鼻炎、母-喘息・アト ピー・鼻炎・結膜炎・食 物・荨麻疹
A2-16	<10*	0	0	0	0	0	0	0				
A2-17	525	0	0	0	0	0	0	0	喘息・アトピー・ 鼻炎		ねこ	父-喘息・母-鼻炎・荨 麻疹
A2-18	164	0	0	0	0	0	0	0			犬	母-不明
A2-19	45	0	0	0	0	0	0	0	データ無し	データ無し	データ無し	データ無し
陽性検体数/検査数	1/18	4/18	1/18	0/18	0/18	0/18	1/18	データ無し	全体 4/18			食物アレルギー 1/18
陽性率 (%)	5.6%	22.2%	5.6%	0.0%	0.0%	0.0%	5.6%		22.2%			5.6%

表9 特異的IgEデータ(旭川7)

検体No	総IgE (IU/ml)	特異的IgE抗体						自己申告 アレルギー	アレルギー 原因	ペット 飼育	両親のアレルギー 既往症
		ハウスダスト1	コナヒョウヒダニ	ネコ上皮	小麦	大豆	牛乳				
A7-01	636	3	4	0	0	0	0	アトピー	ハウスダスト、ダニ		父・鼻炎、母・アトピー
A7-02	5	0	0	0	0	0	0		熱帯魚		
A7-03	3	0	0	0	0	0	0	アトピー、鼻炎			
A7-04	23	0	0	0	0	0	0	アトピー	ハウスダスト		父・鼻炎
A7-05	10	0	0	0	0	0	0	鼻炎	ハウスダスト		父母・鼻炎
A7-06	6	0	0	0	0	0	0	荨麻疹		犬	母・喘息
A7-08	31	0	0	0	0	0	0	喘息、鼻炎			母・喘息・鼻炎・食物
A7-09	114	0	±(0~1)	0	0	0	0	結膜炎			
A7-10	10	0	0	0	0	0	0				
A7-11	33	0	0	0	0	0	0	喘息			父・食物、母・鼻炎・食物
A7-12	77	±(0~1)	2	0	0	0	0	アトピー、食物	明・ダニ・ハウスダスト	犬 実家で飼育 週末に帰る	父・アトピー・鼻炎、母・不明
A7-13	226	0	0	0	0	0	0	アトピー、鼻炎、結膜炎			父・アトピー・鼻炎・結膜炎・食物、母・鼻炎・結膜炎・荨麻疹
A7-14	4	0	0	0	0	0	0	アトピー			
陽性検体数/検査数	2/13	3/13	0/13	0/13	0/13	0/13	1/13	全体	3/13		食物アレルギー 1/13
陽性率 (%)	15.3%	23.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.7%		23.1%		7.7%

旭川合計

陽性検体数/検査数	13/100	24/100	6/100	1/100	0/100	1/100	4/100	全体	26/100	食物アレルギー	4/100
陽性率 (%)	13.0%	24.0%	6.0%	1.0%	0.0%	1.0%	4.0%		26.0%		4.0%

2003年度合計(東久留米+旭川)

陽性検体数/検査数	19/145	31/145	7/145	1/145	0/145	1/145	6/145	全体	33/145	食物アレルギー	6/145
陽性率 (%)	13.1%	21.4%	4.8%	0.7%	0.0%	0.7%	4.1%		22.8%		4.1%

8) 旭川市6

IgE conc (IU)	人数 (名)	アレルゲン特定人数(名) (陽性率 %)	食物IgE陽性者数(名) (陽性率 %)	アレルギー症状有 (名)	両親アレルギー既往歴有 (名)
≥100	2	2 (100.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
<100	12	2 (16.7 %)	0 (0.0 %)	5 (41.7 %)	8 (66.7 %)
計	14	4 (28.6 %)	0 (0.0 %)	5 (35.7 %)	8 (57.1 %)

9) 旭川市7

IgE conc (IU)	人数 (名)	アレルゲン特定人数(名) (陽性率 %)	食物IgE陽性者数(名) (陽性率 %)	アレルギー症状有 (名)	両親アレルギー既往歴有 (名)
≥100	3	2 (66.7 %)	1 (33.3 %)	3 (100.0 %)	2 (66.7 %)
<100	10	1 (10.0 %)	0 (0.0 %)	8 (80.0 %)	6 (60.0 %)
計	13	3 (23.1 %)	1 (7.6 %)	11 (84.6 %)	8 (61.5 %)

10) 合計

IgE conc (IU)	人数 (名)	アレルゲン特定人数(名) (陽性率 %)	食物IgE陽性者数(名) (陽性率 %)	アレルギー症状有 (名)	両親アレルギー既往歴有 (名)
≥100	41	23 (56.1 %)	6 (14.6 %)	26 (63.4 %)	30 (73.2 %)
<100	104	10 (9.6 %)	0 (0.0 %)	43 (41.3 %)	67 (64.4 %)
計	145	33 (15.8 %)	6 (4.1 %)	69 (47.6 %)	97 (66.9 %)