

# 愛知県における魚アレルギー患者の横断的研究

高松伸枝<sup>1)</sup> 近藤康人<sup>2)</sup>

## 【要 旨】

愛知県下の魚アレルギーを訴える患者対象の摂取調査では、「症状あり」と回答した魚種はサケ、タラ、タイ、「症状なし」はツナ缶詰、カジキ、はんぺんなどの加工品が多く、魚の系統的分類や筋肉の色による原因魚の傾向はみられなかった。ツナ缶詰やカジキは食物経口負荷試験を安全に施行できる場合が多い。検査が保険適用されない魚種は、Z score を参考に検査を考慮できる可能性が示唆された。

## 【キーワード】

食物アレルギー 魚アレルギー 食物経口負荷試験 摂取指導

## 1. 目的

2017年度の即時型食物アレルギー全国モニタリング調査によると、成人の新規発症の原因食物の3位に魚類があげられている<sup>1)</sup>。日本国内で摂取される魚類200~300種とされているものの、食物アレルギーの原因として頻度の高いものは、魚種が限られている<sup>2)</sup>。魚アレルギーの主要なアレルゲンは、バルブアルブミン、コラーゲンである。これらはほとんどの魚類が含有し共通抗原性を有するため、医師より魚全般の除去を指示されることが多い。しかし、魚類は日本人にとってビタミンD 給源の一つであり、鶏卵及び牛乳アレルギーを合併し、かつ日光照射の機会が少ない小児患者では、ビタミンD 欠乏性くる病のリスクが高まる報告がなされている<sup>3)</sup>。したがって、成長期の食事では可能な限り魚類を摂取できることが望ましいとされる<sup>4)</sup>。

これまでの我々の研究では、特定の魚にアレルギー反応を呈した場合でも、それ以外の魚で食物経口負荷試験が陰性となる場合があることを確認している<sup>5)</sup>が、摂取可能な魚種の臨床的検討は国内ではほぼなされていない。本研究は魚アレルギー患者における食物経口負荷試験を安全に施行できる魚類を検索すること、ならびに患者の栄養素摂取と QOL 維持のための食事指導の充実に目的とした。そこで、愛知県に在住する魚アレルギー患者に対する魚種別摂取状況調査、及び魚特異的 IgE 抗体価の測定をともに、食物経口負荷試験の関連性について検討を行ったので報告する。

<sup>1)</sup> 別府大学大学院食物栄養科学研究科

<sup>2)</sup> 藤田医科大学ばんだね病院小児科・総合アレルギーセンター

## 2. 方法

### 1) 魚種別摂取状況調査

対象者は2018年度に愛知県内病院を受診した魚アレルギー患者149名とした。調査方法は病院受付にて調査票を配布し、日本食品標準成分表に掲載されている魚及び魚加工品40種について「症状あり」「症状なし」「未摂取」の3択で無記名記入とした。あわせて、症状及び症状を呈した魚料理（加工食品）を自由記述として受診時に回収した。

### 2) 魚特異的 IgE 抗体価の測定

各魚の抗原は、KCl buffer を用いて1晩振とう抽出、遠心分離後をフィルターろ過のち上清を凍結乾燥し、抗原とした。測定は96穴プレートに抗原を固相化し、患者血清と反応させ、Direct ELISA 法にて測定した (IgE-ELISA)。抗体は Vector 製 BA-3040 Biotinylated Anti-human IgE affinity を用い、検出はMP製33' 55' -Tetramethyl benzidineを用いた。さらに測定値からControlを標準として Z score の平均値と標準偏差を求め、log 変換後に比較した。あわせて症状を訴える魚種については通常診断に用いられ魚特異的抗体価 CAP-FEIA (ImmunoCAP<sup>®</sup>) をあわせて測定し、関連性を検討した。

### 3) 食物経口負荷試験

対象者は、何らかの魚アレルギーの明らかなエピソードをもち、摂取可否の確認と摂取できる魚の検索を行うことに同意が得られた患者47例とした。1) の摂取状況調査より症状誘発頻度が低い傾向にあった魚3種 (カジキ、マグロ、ツナ缶詰 (マグロ)) と摂取頻度が高い傾向にあったサケの4種より、症例に応じて適宜選択した。ツナ缶詰以外の魚はすべて煮魚にして持参してもらい、ツナ缶詰 (マグロ) は直接摂取するオープン法とした。摂取の初期投与は2~3gとし、3段階の漸増法で小児の場合には30g以上、学童以上は50g以上摂取できた場合を陰性とした。統計処理は IBM SPSS Statistics 24.0.1 を用い、Student t-test の有意水準は5%未満とした。

### 倫理的配慮

本研究は、藤田医科大学医学研究倫理審査委員会にて承認を受けた (HM19-394)。本研究の目的と意義については事前に文書で保護者及び本人に説明し同意を得た。

## 3. 結果

### 1) 魚種別摂取状況調査

回収した149名の調査票のうち、明らかなエピソードが認められた105名を有効回答とした。年齢構成は2歳代が最も多く、ついで1歳、4歳、5歳の順で10歳以上は1割であった。男女比は6:4であった (図1)。訴えた症状では蕁麻疹 (39.4%)、発疹 (31.7%)、浮腫 (10.6%)、発赤 (7.2%)、嘔吐 (6.7%) などがあり、アナフィラキシー症状が1.2%存在した。症状発現時に摂取した料理は煮物や揚げ物が多く、刺身などの生での摂取は1割程度 (11.1%) であった。

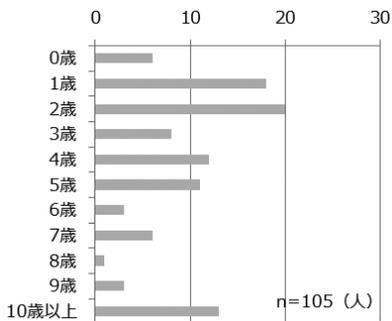


図1 受診年齢

図2に回答者の中で摂取経験の多かった魚（加工品）を示した。最も多いものはツナ缶詰であり、サケ、マグロ、タラ、サバ、サンマの順であった。これに対して「症状がある」と答えた魚種では、サケが最も多く39.0%、タラは33.3%の患者が申告をしていた。次いでマダイ、サバ、サンマの順であり、マグロは摂取する者が多い割に症状を申告した者が少ない傾向にあった（図3）。症状を呈する頻度の高い魚類の系統的分類（サケ（サケ目サケ科）、タラ（タラ目タラ科）、マダイ（スズキ目スズキ亜目タイ科）、及び筋肉部分の色（白身・赤身）に一定の傾向はみられなかった。

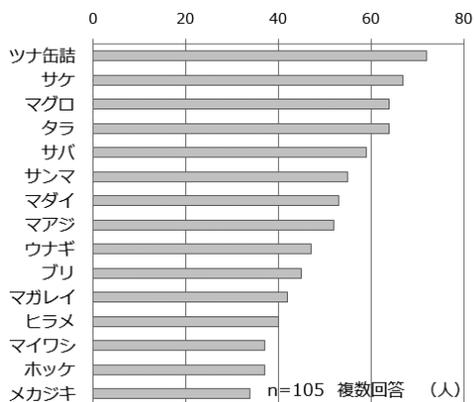


図2 摂取経験のある上位魚種

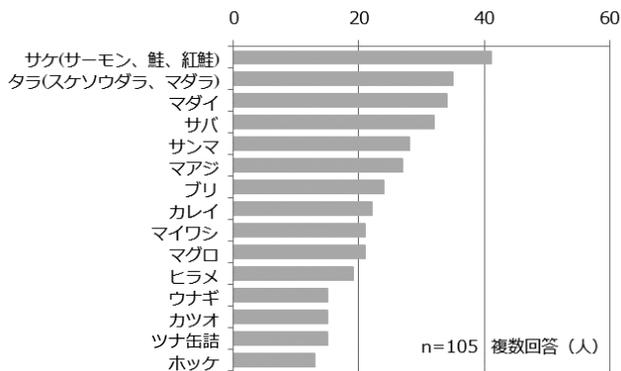


図3 「症状あり」と回答された上位魚種

また、症状が誘発された魚類間の関連性を数量化Ⅲ類によって検討したところ(図4)、サバ、サンマのみ比較的近い位置にあり回答の傾向が類似していた。さらに「症状があり」と回答した魚数を検討すると、1種のみは22.8%、2種は20.0%、3種は13.4%、4種は7.6%、5種は5.7%で7割近くを占めたが、10種以上訴える患者が11.4%存在した。これら原因種数別の原因魚の内訳を主要5種に限定して検討したが特徴はみられず(図5)、年齢、性別差もみられなかった。

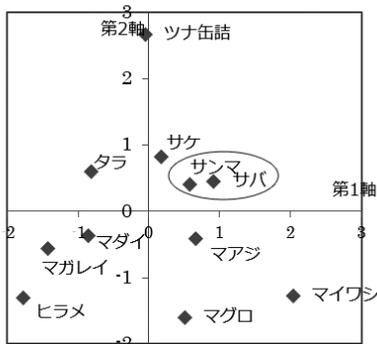


図4 魚種間の関連性(数量化Ⅲ類)

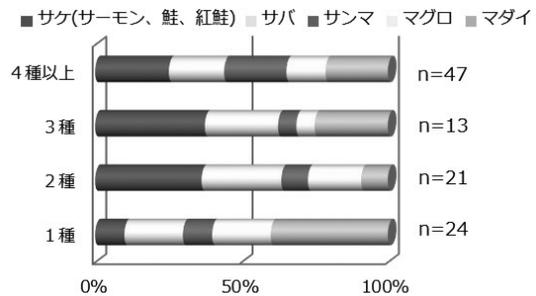


図5 原因種数別の魚種内訳

摂取経験があり、6割以上が「食べられる」と答えた魚種の人数割合を示した(図6)。摂取経験のある魚のうちでもっとも食べられる割合の高いものにツナ缶詰、カジキ、カマス、はんぺんなどの加工品があげられた。

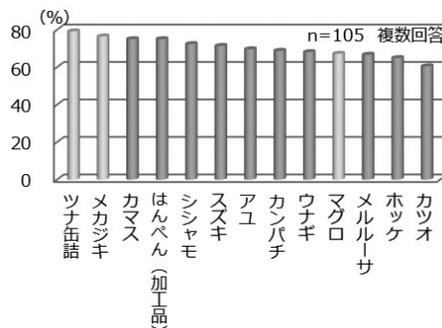


図6 摂取可能と回答した魚種

次に、前述の「食べられる」魚種の中から日常手に入りやすく汎用性のあるツナ缶詰(マグロ)、カジキ、マグロ、及び「症状のある」割合の高いサケを対象魚として、食物経口負荷試験を実施した。対象は摂取閾値の確認と摂取可能な魚の検索を行うことに同意が得られた患者とした。あわせて当該患者の魚特異的IgE抗体価IgE-ELISA(Z score)と摂取可否の関連を検討した(図7)。食物経口負荷試験はツナ缶詰13例、カジキ12例、マグロ11例、サケ12例を施行した。ツナ缶詰やカジキは全員陰性で、Z scoreが高値でも摂取できていた。一方、マグロはZ scoreが比較的低値であった2例が陽性であり、サケは9例が陽性となった。症例全体のZ scoreの平均値は、サケはマグロよりも有意に高い結果となった(p=0.011)。

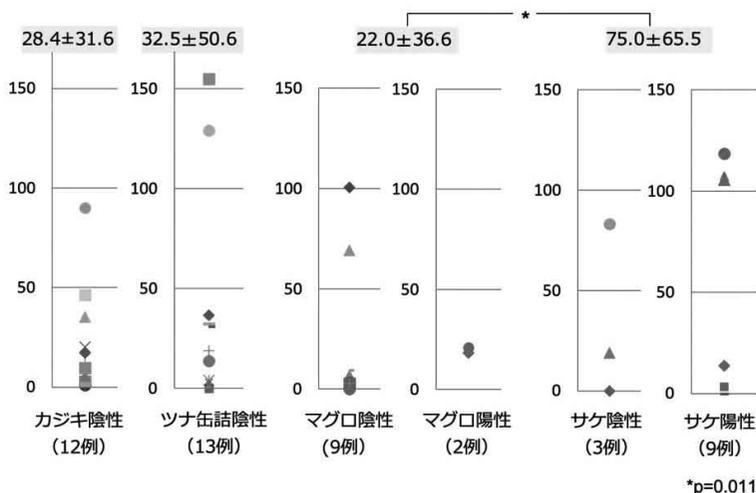


図7 食物経口負荷試験結果と魚特異的IgE-ELISA (Z score) 値

加えて、Z scoreと日常診療で用いる魚特異的抗体価CAP-FEIA (ImmunoCAP®)との関連を検討した。ImmunoCAP®で測定可能なマグロ、マグロZ score、マグロ加工品であるツナ缶詰Z score とでは、いずれも弱い相関がみられた (図8)。

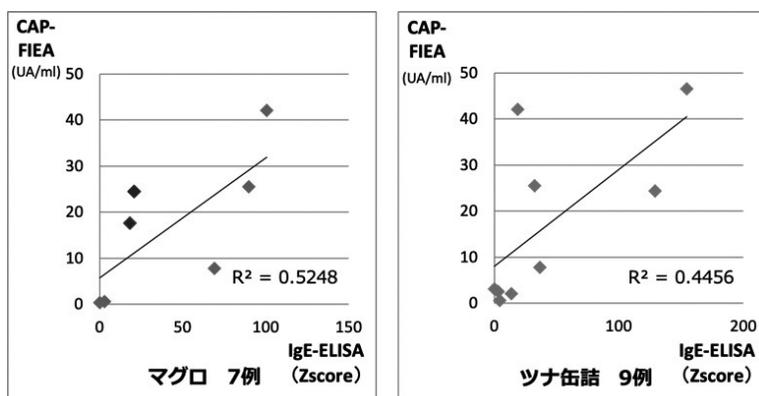


図8 CAP-FEIA (ImmunoCAP®) とIgE-ELISA (Z score) 値との関連

#### 4. 考察

##### 1) 原因魚種と症状誘発要因

今回愛知県下病院を受診した魚アレルギーを訴える患者の魚種別の摂取状況調査を行った。摂取経験が多いものにツナ缶詰、サケ、マグロ、タラであったが、「症状あり」と回答した魚種はサケ、タラ、タイ、「症状なし」と回答した魚種はツナ缶詰、カジキ、はんぺんなどの加工品が上位に挙げられた。また、総務省の令和2年度家計調査から算出した国内の魚類摂取量で多いものは、サケ、マグロ、ブリの順である<sup>6)</sup>。よって患者の摂取頻度及び国内全体の摂取量がかならずしも症状誘発頻度に結びつくわけではないことが推測された。

魚類の主要アレルゲンは水溶性のバルブアルブミン (PA) である。PA は熱に安定で、加熱

しても抗原性は減弱しないとされている。一方、かまぼこはすりみを原料として製造されるが、すりみの製造工程の「水さらし」操作によってPAが溶出するとされている<sup>7)</sup>。また、魚缶詰においても通常調理ではアレルギー性の変化はみられないが、加圧加熱殺菌(120℃、1時間以上)を行う缶詰では、患者特異的IgE抗体における反応性の低下が確認されている<sup>8)</sup>。よって、摂取可能な魚種の上位にツナ缶詰や魚加工品が挙げられているものと考えられた。

魚種間におけるPAのアミノ酸配列の相同性は60~90%である。魚肉中のPA含有量は魚種によって差がみられ、同じ魚であっても、部位(尾側、背側より腹側)によって含有量が異なるという報告がある<sup>9)</sup>。また、アジ、マダイ、イワシ、マサバでは、普通筋よりも血合筋中のPA量が低いこと、<sup>10)</sup>精製したPAのIgE反応性は、魚種の分子的相違よりも含有量に依存することが示されている<sup>11)</sup>。一方、マイナーアレルゲンにはコラーゲンがあり、約3割の患者に反応するとされている<sup>12)</sup>。コラーゲンも魚種間で共通抗原性があるが、PAのように魚種や部位による分布や含有量の差はみられない。

PAの反応性が高い場合には、含有量の少ない魚種を選定することで症状誘発のリスクを下げる可能性がある。PAには $\alpha$  typeと $\beta$  typeがあり $\alpha$  typeは軟骨魚類(サメ・エイなど)、 $\beta$  typeは硬骨魚類(サケ、タラなど)に存在する。 $\alpha$  typeのアレルゲン性は低く、軟骨魚類のPA含有量は硬骨魚類と比較して少ないとされている。実際に海外<sup>13)</sup>の臨床試験において、硬骨魚類に反応する患者がエイを用いて経口負荷試験を行った結果、11名中1名を除き陰性であったとされている。国内では、板垣<sup>14)</sup>がPA量の少ない軟骨魚類として「カスベ」を挙げている。「カスベ」は北海道で漁獲されるカンギエイ目ガンギエイ科の魚類であり、北海道では煮付けやフライなど家庭料理として親しまれている。北海道以南では冷凍品として流通するが、多くは通販に限られており継続的な摂取が難しいことが課題である。

また、俗に、サバのような「青身の魚」はアレルギーを起こしやすいと言われている。神奈川県が実施した食物アレルギーの実態調査<sup>15)</sup>では、魚類でサバが最も多く報告されていたが、理由としてヒスタジンによるアレルギー食中毒との混同の可能性を示唆している。魚を摂取して不利益な症状(蕁麻疹など)を生じる原因には、ヒスタジンを含有し鮮度低下した魚中で、酵素分解により増加するヒスタミン、また寄生虫のアニサキスによるものがある<sup>16)</sup>。これらは魚側に原因があり、同種の魚を別日に摂取すると症状を呈することは少ない。しかし、一度症状を経験するとアレルギーであると誤解し避けてしまう傾向にある。真の魚アレルギーであるかどうかは、医師の間診による鑑別が求められる。

今回の結果においては「症状あり」と申告された上位の魚は、すべてが「青身の魚」ではなかった。また、系統的分類や魚肉の色による傾向は認められず、数量化Ⅲ類の結果からも特徴は見いだされなかった。症状のある魚種は多岐にわたること、摂取部位、加工・調理、患者が反応するアレルゲン、鮮度などの要因を認識した上で、摂取指導が必要と考えられた。

## 2) 安全な食物経口負荷試験の施行

CAP-FEIA(ImmunoCAP<sup>®</sup>)の保険適用での測定はタラ、イワシ、サケ、マグロ、サバ、カレイ、アジの7種類に限られている。摂取できる魚の検索には不十分であるので食物経口負荷試験にて確認診断することが望ましいが、日本人の摂取する魚種は300種に及び、負荷試験を施行できる回数が限られていることなどから、摂取制限をせざるを得ない状況がある。しかし、今回患者が「摂取可能」と回答数が多かったツナ缶詰、カジキにおいては、食物経口負荷試験で症状誘発なく安全に摂取することができたことから、摂取可能な魚の検索に初期導入できる可能性が示唆された。

ツナ缶詰のような加工食品は ImmunoCAP<sup>®</sup>に測定項目がなく、摂取の判断に苦慮することが多い。しかし、今回の測定結果から Z score と缶詰原料であるマグロの ImmunoCAP<sup>®</sup>値に相関がみられたことから、今後マグロ CAP-FEIA 値、Z score を参考にして食物経口負荷試験を考慮できると思われた。一方、「症状あり」の回答数の多かったサケについては Z score が低くても症状発現が認められ、アンケート調査でも「症状あり」の回答数が多かったため試験施行には注意が必要である。一方、Kobayashi ら<sup>17)</sup>の22魚種による実験では、大型回遊魚であるサケ、メカジキ、マグロの患者血清による IgE 反応性は他魚より低いとされている。今後はサケ缶詰を用いた食物経口負荷試験から考慮してもよいかと思われた。

今回の調査は愛知県下に限って行った結果である。一般的に魚類は他食材と比較すると、魚種や摂取頻度が地域によって異なる。今後は地域の状況を考慮した調査とデータの蓄積を行うとともに、今回食物経口負荷試験で症状出現頻度が高かったサケ抗原の特性を検討し、積極的治療である経口免疫療法に適用できる魚加工品の開発に繋いでいきたい。

## 5. 結論

愛知県下病院を受診した魚アレルギーを訴える患者に摂取状況調査を行った。「症状あり」と回答した魚種はサケ、タラ、タイが多く、「症状なし」の回答にツナ缶詰、カジキ、はんぺんなどの加工品が多く挙げられた。魚の系統的分類や筋肉の色による原因魚の傾向はみられなかった。ツナ缶詰、カジキは食物経口負荷試験を安全に施行できる場合が多く、摂取可能な魚の探索に役立つものと思われた。また、ツナ缶詰の Z score はマグロ CAP-FEIA 値と相関がみられた。検査が保険適用されない魚種は、Z score を参考に検査を考慮できるが、今後データを蓄積し検討する必要がある。

## 謝辞

本研究にあたり、調査にご協力くださった患者の皆さま、血清を提供くださった専門医の皆様方、奥村明日香さん、及び研究のご指導を賜りました勅使河原深雪様、柘植郁哉先生、宇理須厚雄先生にお礼を申し上げます。本研究費の一部は、JSPS 科研費（課題番号20K13831）の助成を受けたものです。重ねて深謝申し上げます。

## 利益相反

著者全員は本論文の研究内容について開示すべき利益相反はない。

## 参考文献

- 1) 今井孝成. 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」平成29（2017）年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果報告, アレルギー, 69（8）, p. 701-705, 2020.
- 2) 金田悟郎. 平成30年度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報告書, p. 1-13, 2018.
- 3) 森川みき, 藤原幾磨. 魚肉アレルギー患児におけるビタミン D およびカルシウム摂取についての検討, 日本小児アレルギー学会誌, 23（3）, p. 287-294, 2009.
- 4) 海老澤元宏. 食物アレルギーの栄養食事指導の手引き2017, 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政策研究分野）食物アレルギーに対する栄養・食事指導法の確立に関する研究, p. 1-36, 2017.
- 5) 中島陽一. アレルゲン魚類・魚卵, 日本小児アレルギー学会誌, 34 (3), p. 400-407, 2020.
  - 6) 水産庁ホームページ「図で見る日本の水産」令和3年.  
<https://www.jfa.maff.go.jp/j/koho/pr/pamph/>
  - 7) 深井むつみ. 横浜国立大学大学院教育学研究科修士論文, 調理・加工が魚類のアレルゲン性に及ぼす影響, p. 33-105, 2008.
  - 8) Bernhisel-Broadbent J, Straus D, Sampson, H. A. Fish hypersensitivity. II : Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 90, p. 622-629, 1992.
  - 9) 塩見一雄. 魚介類アレルギー, p. 96-98, 成山堂, 2003.
  - 10) Kobayashi A, Tanaka H, Hamada Y, et al. Comparison of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles, *Allergy*, 61, p. 357-363, 2006.
  - 11) Kobayashi A, Kobayashi Y, Shiomi K. Fish allergy in patients with parvalbumin-specific immunoglobulin E depends on parvalbumin content rather than molecular differences in the protein among fish species, *Biosci Biotechnol Biochem.*, 80, p. 2018-2021, 2016.
  - 12) Hamada Y, Nagashima Y, Shiomi K et.al. Reactivity of IgE in fish-allergic patients to fish muscle collagen1, *Allergol Int.*, 52, p. 139-147, 2003.
  - 13) Kalic T, Morel-Codreanu F, Radauer C, et al. Patients Allergic to Fish Tolerate Ray Based on the Low Allergenicity of Its Parvalbumin, *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 7, p. 500-508 e11, 2019.
  - 14) 板垣康治. 食物アレルギーと魚, 日本調理科学会誌, 44 (4), p. 306-309, 2011.
  - 15) 板垣康治. 神奈川県における食物アレルギーの実態, 衛研ニュース No. 116, p. 2, 神奈川県衛生研究所, 2006.
  - 16) 海老澤元宏, 今井孝成, 高松伸枝. 食物アレルギーの栄養指導, p. 63-65, 医歯薬出版, 2018.
  - 17) Kobayashi Y, et al. Quantification of major allergen parvalbumin in species22 of fish by SDS-MS PAGE, *Food Chem.*, 194, p. 345-353, 2016.