

令和3年度

さいたま市地域医療研究費補助事業報告書

研究課題：

さいたま市の食物アレルギー児における亜鉛欠乏の実態調査

研究代表者

自治医科大学附属さいたま医療センター小児科 菅原大輔

共同研究者

自治医科大学附属さいたま医療センター小児科
市橋光、牧田英士

目次

1. 研究要旨
2. 研究方法
3. 研究対象・条件
4. 結果
5. 考察
6. 文献
7. 表・図・資料
8. その他

1. 研究要旨

背景：

鶏卵は乳幼児期の貴重な栄養源であるが、鶏卵アレルギーによる鶏卵摂取制限と亜鉛欠乏症についての関連は明らかではない。我々は鶏卵アレルギー児における亜鉛値について評価した。

方法：

対象は、鶏卵アレルギー児 70 例(食物アレルギー群)と健常児 70 例(対照群)である。午前中空腹時の亜鉛値、25OH ビタミン D、ヘモグロビン、血清鉄を評価し、2 群間で比較検討した。

結果：

年齢は食物アレルギー群 0.9-6.8 歳(中央値 2.2 歳)、対照群 0.9-6.1 歳(中央値 2.5 歳)で、2 群間に有意差はなかった。血清亜鉛値($\mu\text{g/dL}$)の中央値(範囲)は、食物アレルギー群 69(54-94)、対照群 77(61-104)で、食物アレルギー群が有意に低値であった ($p<0.001$)。亜鉛欠乏 ($60\mu\text{g/dL}$ 未満)の割合は、食物アレルギー群 8/70 (11%)、対照群 0/70 (0%)、潜在性亜鉛欠乏 ($80\mu\text{g/dL}$ 未満)の割合は、食物アレルギー群 58/70 (83%)、対照群 45/70 (64%)で、いずれも食物アレルギー群で有意に多かった ($p=0.006$, $p=0.020$)。25OH ビタミン D、ヘモグロビン、血清鉄に 2 群間での有意差はなかった。鶏卵アレルギー児において、全卵 1/8 個摂取不可能症例(厳格な鶏卵制限対応)は摂取可能症例(鶏卵を含む加工品は摂取できる症例)よりも有意に亜鉛値が低かった($p=0.003$)。

結語：

鶏卵アレルギーによる鶏卵摂取制限は亜鉛欠乏のリスク因子であり、より厳格な鶏卵除去対応は更にリスクが高いと考えられた。潜在的亜鉛欠乏を含めると多くの鶏卵アレルギー児が亜鉛欠乏を引き起こしており、亜鉛値の評価と栄養指導が必要である。

2. 研究方法

亜鉛は、酵素やタンパク質の活性に重要な役割を果たす必須微量元素であり、ヒトの細胞の構成成分でもある。亜鉛欠乏は、貧血、皮膚炎、食欲不振、味覚障害、免疫力低下など様々な症状を引き起こす。[1,2] 栄養摂取不良は亜鉛欠乏を引き起こす可能性があるが、食物アレルギーと亜鉛の関係を評価した報告は少ない。

亜鉛は鶏卵、ナッツ類、肉や魚介類などの動物性タンパク質に多く含まれているが、鶏卵は本邦における食物アレルギーの中で最も多い原因抗原である。[3] 鶏卵は特に乳幼児期の貴重な栄養源であるが、鶏卵アレルギーによる鶏卵摂取制限と亜鉛欠乏についての関連は明らかではない。今回我々は、鶏卵アレルギー児における亜鉛などの栄養状態について評価した。

本研究は鶏卵アレルギー児（食物アレルギー群）と非アレルギー児（対照群）を対象とした症例対照研究である。

評価項目

患者背景：

年齢、性別、身長・体重・BMIのSD値を評価した。食物アレルギー群は全卵1/8個（鶏卵蛋白769mg[4]）の摂取の可否、牛乳・小麦・その他のアレルギーの合併の有無についても調査した。（食物負荷試験や自宅での摂取によって全卵1/8個のつなぎが摂取できた場合にはパン、ハンバーグなどの鶏卵を含む一部の加工品を摂取することを指導している）

血液検査：

亜鉛は食後や午後に低下する傾向があるため、全ての血液検査は午前中の空腹時に実施した。血清亜鉛、ヘモグロビン値、血清鉄、25OHビタミンDを評価した。血清亜鉛値はcolorimetric assay (SRL Co., Ltd., Tokyo, Japan)、25OHビタミンDはchemiluminescent enzyme immunoassay (SRL Co., Ltd., Tokyo, Japan)を用いて測定した。

統計学的検討：

患者背景、血液検査結果について食物アレルギー群と対照群で比較検討した。亜鉛値については、日本のガイドライン[1]の亜鉛欠乏症診断基準の1つである基準値（亜鉛 $60\mu\text{g/dL}$ 未満）と潜在性亜鉛欠乏症の基準値（亜鉛 $80\mu\text{g/dL}$ 未満）を満たす症例の割合についても2群間で比較検討した。

食物アレルギー群においては、全卵1/8個摂取不可能症例（厳格な鶏卵制限を要する症例）と可能症例（鶏卵を含む加工品は摂取できる症例）で検査結果を比較した。

結果は中央値（範囲）で表記した。2群間の比較は、連続変数の場合はMann-Whitney U検定、名義変数(比率)の場合にはFisherの正確検定を行った。 $p<0.05$ を有意と定義した。

全ての統計学的解析はEZR 1.33 software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)[5]を使用した。

倫理的配慮

ヘルシンキ宣言を順守した。本研究は自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理審査委員会の承認を得ており（承認番号 S20-196）、患者の保護者から書面による同意を得た。

3. 研究対象・条件

対象：

食物アレルギー群：2021年2月から2022年1月の期間に当院を受診したIgE依存性鶏卵アレルギーの生後10か月から6歳の小児を対象とした。IgE依存性鶏卵アレルギーの診断は、鶏卵特異的IgE抗体価が陽性で、鶏卵摂取後の即時型反応の既往もしくは鶏卵負荷試験が陽性の症例とした。[3]

対照群：同時期に検診などで当院を受診した、食物アレルギーを有さない生後10か月から6歳の小児を対象とした。

4. 結果

研究に参加した142例のうち、溶血検体のため亜鉛値が測定できなかった2例を除外し、食物アレルギー群70例、対照群70例を解析対象とした。

患者背景：

患者背景を表1に示す。年齢は食物アレルギー群0.9-6.8歳（中央値2.2歳）、対照群0.9-6.1歳（中央値2.5歳）、性別（男児：女児）は食物アレルギー群36：34、対照群32：38で、2群間での有意差はなかった。

体重・身長・BMIのSD値については、2群間で有意差はなかった。

食物アレルギー群70例中、38例（54%）は全卵1/8個摂取可能で、鶏卵を含む加工品を一部摂取していた。

血液検査結果

食物アレルギー群、対照群の検査結果を表2に示す。血清亜鉛値($\mu\text{g}/\text{dL}$)の中央値(範囲)は、食物アレルギー群69(54-94)、対照群77(61-104)で、食物アレルギー群が有意に低値であった($p<0.001$)。(図1A)亜鉛欠乏($60\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満)の割合は、食物アレルギー群8/70(11%)、対照群0/70(0%)で、潜在性亜鉛欠乏($80\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満)の割合は、食物アレルギー群58/70(83%)、対照群45/70(64%)で、いずれも食物アレルギー群で有意に多かった($p=0.006$, $p=0.020$)。

血清鉄、ヘモグロビン値、25OHビタミンDについては、2群間で有意差はなかった。

食物アレルギー群の中で、全卵 1/8 個摂取不可能症例と可能症例における検査結果を表 3 に示す。全卵 1/8 個摂取不可能症例は可能症例よりも有意に亜鉛値が低かった。(p=0.003) (図 1B)

牛乳、小麦、その他の食物アレルギーの合併あり症例、なし症例の亜鉛値の比較では有意な差はなかった。(表 4)111

5. 考察

本研究は、鶏卵アレルギーと亜鉛欠乏の関連について評価した初めての報告である。

IgE 依存性食物アレルギーは原因食物摂取後に皮膚、呼吸器、消化器などの即時型反応を呈し、重症例ではアナフィラキシーショックに至ることもある。[3]我が国の食物アレルギーの原因抗原の中で最も頻度が高い鶏卵のアレルギーは成長と共に寛解することが多いが[6,7]、寛解確認するまでの数年間は鶏卵摂取制限を要し、重症例では長期的な鶏卵除去が必要な場合もある。既存の報告では、牛乳アレルギー児に関しては、鉄分、カルシウム、ビタミン D などの欠乏が起りやすく、低身長リスク因子であると報告されている[8-10]。一方で、鶏卵には豊富な蛋白質、脂質の他に、亜鉛、鉄、各種ビタミンが含まれるため、微量元素やビタミンの欠乏の懸念があるとされている[11]ものの、実際に鶏卵アレルギー児と健常児の栄養評価の比較を行った報告はなく、特にどの栄養素の欠乏に注意すべきかどうかは明らかではなかった。

過去に食物アレルギー児と健常児で亜鉛値を比較検討した報告[12]があるが、対象のアレルギー児は乳児期早期のミルクによる非 IgE 依存性アレルギー児も対象に含めており、原因抗原は主に牛乳蛋白であった。また、亜鉛値は日内変動があり、午後や食後には低下すると報告されているが[13-14]、決められた時間での亜鉛評価は行われていなかった。今回我々は固形食物による栄養摂取がメインとなる生後 10 か月以降の小児を対象に、亜鉛を多く含む鶏卵の摂取制限を必要とするアレルギー児の午前中の空腹時の亜鉛値を評価した。その結果、鶏卵アレルギー児は健常児に比べて血清亜鉛値が有意に低値であり、亜鉛欠乏の基準値を満たす症例の割合も少なくなかった。鶏卵アレルギー児のなかでも厳格な鶏卵摂取制限を要する重度のアレルギー児は亜鉛値がより低かったことから、鶏卵摂取制限と亜鉛値に関連があることを示唆する。本研究では、鉄、ビタミン D については鶏卵アレルギー児と健常児での差はなかったため、鉄、ビタミン D よりも亜鉛の摂取不足に注意を要すると考えられた。また、牛乳・小麦などの他の抗原の食物アレルギー合併の有無で亜鉛値に差はなかったため、各種抗原の中でも鶏卵アレルギーが亜鉛欠乏のリスクが高いことが推察される。

亜鉛欠乏症の症状として、皮膚症状(開口部、四肢、爪周囲、水疱性・膿疱性皮膚炎、びらん性皮膚炎)、口内炎、脱毛、食欲不振・低下、発育障害(低身長、体重増加不良)、性腺機能障害、創傷治癒遅延、易感染性、味覚障害、情緒不安定、運動失調、貧血などが報告され

ている[1]。本研究の対象例では、著明な皮膚症状や成長障害を認める症例はなかったが、亜鉛値の著明な低下($60\mu\text{g/dL}$ 未満)の症例も一部認められ、将来的な症候性亜鉛欠乏症が懸念された。食物アレルギー群と対照群の間に身長・体重・カウプ指数のSD値に有意差はなかったため、体重増加不良がないからといって亜鉛欠乏症は否定できないと考えられた。また、食物アレルギー児は負荷試験陰性(寛解確認)後も原因抗原の摂取を好まないことが報告されており[15]、心理的な理由以外に亜鉛欠乏に起因する味覚の問題が関連している可能性もある。

亜鉛欠乏を早期に発見し、適切な栄養指導を行うことで、将来的な症候性亜鉛欠乏症を防ぐことができるかもしれない。亜鉛は鶏卵以外では、ナッツ類、肉や魚介類などの動物性タンパク質に多く含まれており、それらの代替食の摂取が望まれる。しかし、症候性の亜鉛欠乏症は栄養指導のみでは改善しないことも少なくないとされており[1]、内服薬による治療についても検討する必要があるかもしれない。

本研究にはいくつかの限界点がある。

1つ目は、対象患者の普段の食事内容については評価できておらず、実際の鶏卵の摂取量や亜鉛の総摂取量が不明な点である。しかし、今回の研究では鶏卵アレルギー児は非アレルギー児よりも血清亜鉛値が低かったため、鶏卵アレルギーによる鶏卵摂取制限が日常的な亜鉛摂取不足を来していることが推測された。

2つ目は、本研究は横断研究であるため、亜鉛低値の症例の栄養指導後の経過を評価できていない点である。亜鉛値評価後の介入と経時的な亜鉛値についての調査が望まれる。

3つ目は、単施設による研究で症例数が少ない点である。今後、大規模な多施設共同研究が望まれる。

鶏卵アレルギーによる鶏卵摂取制限は亜鉛欠乏のリスク因子であり、より厳格な鶏卵除去対応は更にリスクが高いと考えられた。潜在的亜鉛欠乏を含めると多くの鶏卵アレルギー児が亜鉛欠乏を引き起こしており、亜鉛値の評価と栄養指導が必要であると考えられた。

6. 文献

1. Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katayama K, Moriyama M. Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 22;21(8):2941.
2. Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, et al. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest* 2012; 122: 722-732.
3. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int.* 2020 Jul;69(3):370-386.
4. Yanagida N, Sato S, Takahashi K, Ohtani K, Emura S, Shibukawa Y, Murano A, Komata T, Ishida W, Fujita H, Asaumi T, Nagakura KI, Ogura K, Ebisawa M. Stepwise single-dose oral egg challenge: a multicenter prospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb;7(2):716-718.e6.
5. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452-458.
6. Ohtani K, Sato S, Syukuya A, Asaumi T, Ogura K, Koike Y, Iikura K, Yanagida N, Imai T, Ebisawa M. Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int.* 2016 Apr;65(2):153-157.
7. Taniguchi H, Ogura K, Sato S, Ebisawa M, Yanagida N. Natural History of Allergy to Hen's Egg: A Prospective Study in Children Aged 6 to 12 Years. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(1):14-24.
8. Nowak S, Wang H, Schmidt B, Jarvinen KM. Vitamin D and iron status in children with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jul;127(1):57-63.
9. Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S. Does Terminating the Avoidance of Cow's Milk Lead to Growth in Height. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):56-60.
10. Rockell JE, Williams SM, Taylor RW, Grant AM, Jones IE, Goulding A. Two-year changes in bone and body composition in young children with a history of prolonged milk avoidance. *Osteoporos Int.* 2005 Sep;16(9):1016-23.
11. Gargano D, Appanna R, Santonicola A, De Bartolomeis F, Stellato C, Cianferoni A, Casolaro V, Iovino P. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients.* 2021 May 13;13(5):1638.
12. Kamer B, Wąsowicz W, Pyziak K, Kamer-Bartosińska A, Gromadzińska J, Pasowska R. Role of selenium and zinc in the pathogenesis of food allergy in infants and young

children. Arch Med Sci. 2012 Dec 20;8(6):1083-8.

13. Kanabrocki EL, Sothern RB, Ryan MD, Kahn S, Augustine G, Johnson C, Foley S, Gathing A, Eastman G, Friedman N, Nemchausky BA, Kaplan E. Circadian characteristics of serum calcium, magnesium and eight trace elements and of their metallo-moieties in urine of healthy middle-aged men. Clin Ter. 2008 Sep-Oct;159(5):329-46.
14. McMillan EM, Rowe DJ. Clinical significance of diurnal variation in the estimation of plasma zinc. Clin Exp Dermatol. 1982 Nov;7(6):629-32.
15. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. Pediatr Allergy Immunol. 2006 Dec;17(8):601-5.

7. 表・図・資料

表 1. 食物アレルギー群と対照群における患者背景の比較

	食物アレルギー群 (n=70)	対照群 (n=70)	P 値
年齢 (歳)	2.2(0.9-6.8)	2.5 (0.9-6.1)	0.810
性別, 男児：女児(n)	36：34	32：38	0.610
身長 SD 値	-0.26 (-2.88 - 2.66)	-0.49 (-2.18 - 4.56)	0.969
体重 SD 値	-0.03 (-2.57 - 1.64)	0.10 (-3.05 - 2.42)	0.854
BMI SD 値	0.19 (-2.15 - 2.51)	0.22 (-2.25 - 2.03)	0.566

数値は中央値 (範囲) もしくは 症例数(n)で示す。

群間差は Mann-Whitney *U* test もしくは Fisher's exact test で評価した。

SDS: standard deviation score, BMI: body mass index.

表 2. 食物アレルギー群と対照群における検査値の比較

	食物アレルギー群 (n=70)	対照群 (n=70)	P 値
亜鉛値 (µg/dL)	69 (54-94)	77(61-104)	<0.001
ヘモグロビン (g/dL)	12.7 (10.0-14.4)	12.6 (11.6-14.4)	0.573
鉄 (mg/dL)	75 (1-169)	81 (24-149)	0.126
25(OH) ビタミン D (ng/mL)	24.5 (11.8-45.0)	22.2 (11.3-43.2)	0.159

数値は中央値（範囲）で示す。

群間差は Mann-Whitney *U* test で評価した。

表 3. 食物アレルギー群における全卵 1/8 個摂取可能の有無による検査値の比較

	全卵 1/8 個摂取可能症例 (n=38)	全卵 1/8 個摂取不可能症例 (n=32)	P 値
亜鉛値 (µg/dL)	71 (58-94)	65(54-81)	0.003
ヘモグロビン (g/dL)	12.9 (11.2-14.4)	12.0 (10.0-14.1)	0.001
鉄 (mg/dL)	81 (1-151)	52 (20-169)	0.077
25(OH) ビタミン D (ng/mL)	24.3 (11.8-39.3)	24.7 (14.2-45.0)	0.768

数値は中央値（範囲）で示す。

群間差は Mann-Whitney *U* test で評価した。

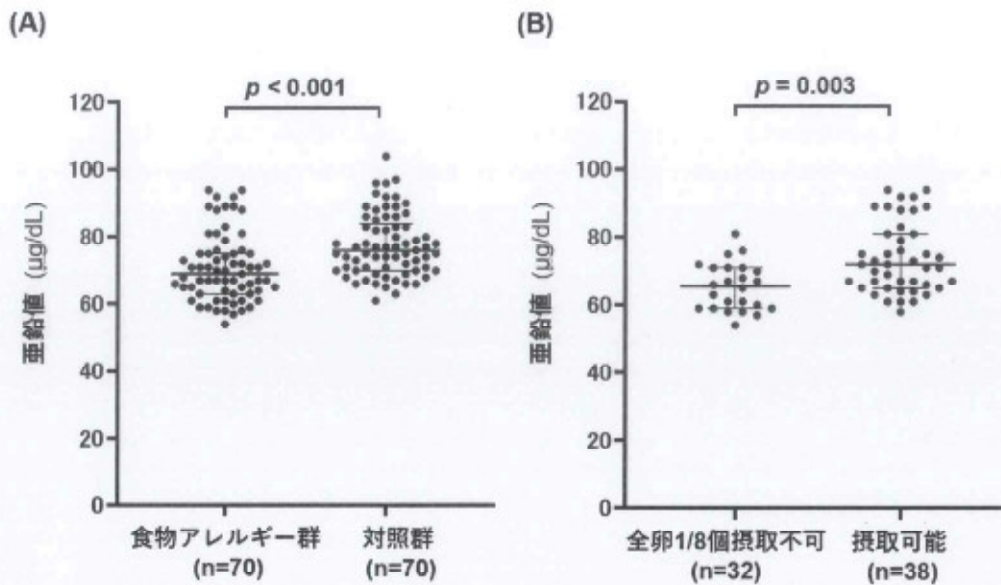
表 4. 食物アレルギー群における鶏卵以外の食物アレルギー合併の有無による亜鉛値の比較

抗原		亜鉛 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	P 値
牛乳アレルギー	合併あり (n=27)	68 (54-94)	0.687
	合併なし (n=43)	70 (57-94)	
小麦アレルギー	合併あり (n=8)	65(57-75)	0.100
	合併なし (n=62)	70 (54-94)	
他の食物アレルギー (大豆, 蕎麦, 魚, イクラ, リンゴ)	合併あり (n=7)	70(57-92)	0.480
	合併なし (n=73)	69 (54-94)	

数値は中央値 (範囲) で示す。

群間差は Mann-Whitney *U* test で評価した。

図 1 :



(A) 食物アレルギー群と対照群における血清亜鉛値の比較

(B) 食物アレルギー群のうち全卵 1/8 個摂取可能症例と不可能症例における血清亜鉛値の比較

平行線は中央値と四分位を示す。群間差は Mann-Whitney U test で評価した。

8. その他

本研究内容は、2022 年度に国内のアレルギー関連の学会で発表し、英文誌へ投稿する予定である。