

200934041A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

食物アレルギーの発症要因の解明および耐性化に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 海老澤 元宏

平成22（2010）年4月

—目次—

はじめに

I. 総括研究報告書

食物アレルギーの発症要因の解明および耐性化に関する研究

海老澤 元宏----- 1

II. 分担研究報告

1. 食物アレルギーの診断と積極的治療に関する研究

—急速経口減感作療法(ROIT)の方法の確立—----- 5

—食物負荷試験ネットワーク研究・食物負荷試験実態調査・相模原コホート研究(7歳児調査結果)—
----- 9

海老澤 元宏

2. 新生児ミルクアレルギーの前方視的検討

板橋 家頭夫----- 12

3. 食物アレルギーの感作発症予知と免疫療法の開発

近藤 直実----- 16

4. 食物アレルギーの耐性化と食事指導に関する研究

—食物アレルギー児の成長発達及び社会環境に関する調査研究—
伊藤 浩明----- 19

5. 加工食品中の原因抗原量と耐性化に関する研究

—寛解誘導を目指した食事指導に応用可能な食品の抗原性の評価と低減化に関する検討—
伊藤 節子----- 22

6. 低アレルギー化食品を用いた免疫療法の開発

宇理須 厚雄----- 25

7. 食物アレルギー患者の管理の改善に関する研究

今井 孝成----- 28

8. 遺伝子多型を用いた食物アレルギー関連遺伝子の同定

玉利 真由美----- 32

9. 食物アレルギー発症予防と抗原低減化に関する研究

樺山 浩----- 36

10. 食物アレルギーの免疫療法の開発とその臨床応用

大嶋 勇成----- 40

はじめに

厚生労働科学研究費補助金・免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「食物アレルギーの発症要因の解明および耐性化に関する研究」の3年計画の初年度にあたる平成21年度の報告書を研究分担者・研究協力者の先生方のご協力のもとにここにまとめることができた。

平成12年度から3期に渡り厚生労働科学研究費補助金・免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業の食物アレルギー関係の代表（主任）研究者を務めさせて頂いた。第1期の「食物アレルギーの実態および誘発物質に関する研究」班では主に疫学調査の立ち上げ、アレルギー物質を含む食品表示の制定、食物負荷試験の普及に取り組んだ。第2期の「食物アレルギー等によるアナフィラキシー反応の原因物質の確定、予防・予知法の確立に関する研究」班ではアナフィラキシー対策、エピペンの導入へのエビデンス調査、“診療の手引き2005”の作成と公開を行った。第3期の「アレルギー性疾患の発症・進展・重症化予防に関する研究」では食物アレルギーの重症化予防、喘息への進展予防、食物負荷試験の保険診療点数化と普及啓発、診断の改善（プロバビリティーカーブの確立）、“診療の手引き2008”の改訂などを進めてきた。

そして今回の4期目にはアナフィラキシー対策、耐性化誘導のために、食物アレルギーの積極的な治療法の開発とその適応を中心テーマとしている。これからも食物アレルギーへの対応は確実に進化していくものと考えており、本研究班として3年間に成果を出して“診療の手引き2011”で更に良いものに改訂していけるように努力したいと考えている。

最後に研究報告書をまとめにあたり研究分担者ならびに研究協力者の諸先生方のご尽力に心から感謝する次第である。

平成22年4月

国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部長 海老澤 元宏

I. 総括研究報告書

食物アレルギーの発症要因の解明および耐性化に関する研究

研究代表者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長

研究要旨

“食物アレルギーの診療の手引き”を研究班で2005年に公開し、2008年に改訂し、食物負荷試験ネットワークを過去9年間に渡り維持してきた。その間に食物負荷試験の保険診療点数が2006年に入院で2008年に外来で承認された。食物負荷試験の普及状況を調査し情報開示する目的で、日本小児科学会研修施設513施設を対象に負荷試験の実施状況を確認したところ264施設において食物負荷試験が実施されていることが明らかになった。診療の手引きで提示してきた食物負荷試験に基づいた“必要最小限の食物除去”から一歩進んで、今年度から3年間にわたり食物によるアナフィラキシーから脱却させ耐性化をより積極的に進める治療法の開発とその効果を検証することを中心課題とした研究班を立ち上げさせて頂いた。今年度の成果としてはアナフィラキシータイプの鶏卵・牛乳アレルギーの急速減感作療法を確立し免疫学的なパラメーターの変化を捉えることでできたこと、さらにNALP3の遺伝子多型と食物によるアナフィラキシーの関連を明らかにしたことが最も大きな成果であった。その他の成果としてコホート研究において7歳までのアレルギー疾患の変遷が明らかにされ、食物アレルゲンの感作・食物アレルギーとの遺伝子多型等の関連も報告された。食物アレルギー児では保護者による除去が医師の指示以上に行われ身体発育にも影響を与えている可能性も示唆された。鶏卵の主要抗原であるオボムコイドを低減化した食品による減感作もプラセボを対象にして有用性が示された。コンポーネントによる食品中の抗原性の評価と負荷試験の結果の検討も鶏卵を中心にしておこなわれた。負荷試験において抗ヒスタミン薬の食物アレルギー反応への効果を検証し牛乳において顕著に認められた。動物モデルにおいてはカロテンの発症抑制効果、抗原を封入したマンノース結合リボゾームの粘膜投与の効果などの検証を行っている。新生児ミルクアレルギーの抗原負荷のプロトコールが作成され、抗原特異的リンパ球刺激試験の検査体制を整え前向き研究を来年度から実施予定である。

研究分担者

板橋 家頭夫	昭和大学医学部小児科教授
近藤 直実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学教授
伊藤 浩明	あいち小児保健医療総合センター中央検査部長・アレルギー科医長
伊藤 節子	同志社女子大学生活科学部食物栄養科学科教授
宇理須 厚雄	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科教授
今井 孝成	国立病院機構相模原病院小児科医師
玉利 真由美	理化学研究所ゲノム医科学研究センター チームリーダー
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部室長
大嶋 勇成	福井大学医学部小児科講師

A. 研究目的

本研究班は食物アレルギー学の向上と国民への正確な情報提供を目的とし、以下の項目について研究を行った。最終年度には研究成果をとりまとめ“食物アレルギーの診療の手引き 2008”の改訂作業を行う予定である。

1. 発症要因に関する研究(遺伝子多型、疫学調査)

発症機序の解明は予防法の開発に繋がり、食物アレルギーはアレルギーマーチの起点として発症予知・予防はマーチの抑制に繋がる可能性があり非常に重要である。大規模疫学調査を継続実施し、経年的な変化や新知見を基礎・臨床研究に提供し、診療レベルの向上や国民への正確な情報提供を行うことが出来る。

2. 積極的な治療方法の開発研究

食物アレルギー患者は耐性獲得するまで食物除去を行うしかなかったが、経口減感作療法で耐性誘導ができれば、食物アレルギーの臨床は劇的に変化する。

3. 食物アレルギーの管理及び患者のQOL向上に寄与する研究

食物アレルギーは経口DSCGしか薬物療法の適応のない疾患である。臨床レベルが向上してきた今、体系的に各種薬剤を再検証し、耐性誘導やアナフィラキシー抑制に効果的な薬剤が発見できれば、患者のQOLは劇的に改善する。

B. 研究方法, C. 研究結果, D. 考察

1 食物アレルギーの診断と積極的治療に関する研究 (海老澤)

1) 急速経口減感作療法

遷延するアナフィラキシー (An) タイプの鶏卵、牛乳の食物アレルギー (FA) 児に対する急速経口減感作療法 (ROIT) の方法の確立と有効性、問題点、作用機序の検証を目的として、食物負荷試験にて An を来した 6 歳以上の FA 児を対象に、ROIT (入院) と維持療法 (外来) を組み合わせて減感作食物の摂取量を漸増し、一定量を 1 年間継続することを目的に施行している。

計 55 名 (鶏卵 21 名、牛乳 34 名) に ROIT を施行した。大多数の症例で減感作食物の摂取量が増加できており、ROIT は遷延する An タイプの FA 児 (鶏卵と牛乳) に対する積極的な治療として有効性が確認された。ROIT による IgE 抗体関連の変化は、皮膚テストにおけるマスト細胞の抗原特異的な反応の抑制、抗原特異的 IgE 抗体の低下の順に認められることが明らかとなった。抗原特異的 IgG、IgG4 値は減感作食物の暴露量に伴って上昇が認められたが、その意義は現時点では不明である。

2) 食物負荷試験ネットワーク・コホート研究

食物負荷試験ネットワーク研究は丸 9 年目を迎えた。今回 316 例の新規症例が追加され、共通のプロトコールによる食物負荷試験実施数は鶏卵 (全卵)、鶏卵 (加熱卵白)、鶏卵 (卵黄)、牛乳、小麦、大豆において累計 2408 例となった。

全国 513 か所の日本小児科学会研修施設を対象に H20 年度の食物負荷試験の実施数および施設規模について調査し、513 施設中 367 施設より回答を得た (回収率 71.5%)。264 施設で食物負荷試験が行われていることが明らかとなった。

相模原コホート研究 (7 歳児調査) では対象 3247 名中 2165 名より回答を得た (回収率 66.7%)。7 歳児において各疾患のオーバーラップを考慮し何らかのアレルギー性疾患を有していたのは 39.2% と約 4 割であることが明らかになった。疾患別の有病率はアトピー性皮膚炎 (AD) が 7.0%、気管支喘息 (BA) が 14.9%、食物アレルギー (FA) が 3.1%、スギ花粉症が 21.1% であった。

2 新生児ミルクアレルギーの前方視的検討 (板橋)

本年度は生後早期の新生児に安全に実施しう

る新生児ミルクアレルギーの診断を目的とした分担研究班によるコンセンサスに基づいた抗原負荷試験プロトコールを作成した。

来年度からの前方視的全国調査では、本疾患の補助診断法として注目されている食物抗原特異的リンパ球刺激試験を原則全例で実施する予定である。検査へのアクセスや採血量の確保が課題であったが、検体の回収、検査の実施、結果報告までを全て臨床検査会社 BML(株)に委託するとともに、採血量の確保が難しい症例では検査項目を κ カゼイン 1 項目に限定することでこれらの課題をクリアした。日本周産期新生児医学会の研修指定施設ならびに総合・地域周産期母子医療センター 115 施設が研究への参加を表明している。

3 食物アレルギーの感作発症予知と免疫療法の開発 (近藤)

FA の感作発症予知と積極的治療法 (経口免疫寛容誘導) の開発を進め、FA の予防と治療を独創的に進める。食物感作に対しては IL-12 C3757T の遺伝子多型において、C のアレルをもつ方が生後 6 ヶ月の卵白の感作率が有意に高かった。ところが、実際に 1 歳 2 ヶ月で診断された FA についてみると、T のアレルを持つ人が多かった。すなわち、C のアレルは感作を受けやすいが、実際に発症しやすいのはむしろ T のアレルである可能性も示唆された。

牛乳アレルギー患者を対象に牛乳少量減感作療法が試行され、良好な結果と知見が得られた。次年度は、ペプチド改変食品についても臨床応用を進める予定である。

4 食物アレルギーの耐性化と食事指導に関する研究 (伊藤浩明)

FA 患者の栄養状態、成長発達、社会生活上の問題点を明らかにする目的で、平成 20 年度に当科を受診した FA 患者 327 名を対象として診療記録及び保護者アンケートによる調査を行った。患児の多くは医師の指示以上に多くの食品を制限している一方で、約半数の対象者はアレルギーの誘発症状による緊急受診を経験していた。調査時の身長が平均値以下である患者の割合が 70% を占め、比較対照とした眼科受診患者よりも有意に低い値を示した。初診時の体重も 10 パーセント以下を占める割合が多かったが、調査時には改善傾向を認めた。以上の結果より、患者は医師

が指示した以上の食品を除去している傾向があり、それが成長抑制の一因となっている可能性が示唆された。

5 加工食品中の原因抗原量と耐性化に関する研究 (伊藤節子)

生体側の反応を抗原のコンポーネント別に評価できるようになった現在、食品の抗原性の低減化についてもコンポーネント別に評価することが必要である。この点に関して本年度は、食物アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎においても即時型反応においても原因食品として最も頻度の高い卵を中心に検討を行った。これまでも摂取する生体側からみた抗原量の評価が可能な方法として報告してきた従来法を用いて食品中の卵抗原量を検討した結果、主要抗原である卵白アルブミン(OVA)とオボムコイド(OM)の加熱による抗原性の低減化の程度は、加熱条件のみならず調理法や副材料により受ける影響が大きく異なっていた。OVAの抗原性がOMに比較して著明に低下するもの(ゆで卵、ハンバーグなど)とOVAとOMがほぼ同等に低減化するもの(炒り卵、焼菓子など)があることが明らかとなった。このことを踏まえた上で、OVAとOMについて、食物経口負荷試験結果に基づく食事指導に使用可能な卵アレルギー食品交換表を作成することができた。

6 低アレルギー化食品を用いた免疫療法の開発 (宇理須)

従来加熱脱オボムコイド卵白を含有するクッキーを用いて鶏卵アレルギーに対する免疫療法を行い、加熱卵の耐性化率51.6%の成績を得てきた。本年度は、この免疫療法の有効性を向上させる目的で、残存するオボムコイドのアレルゲン性をやや増加させた加熱鶏卵を用いた新たな免疫療法を試み、耐性化率は1ヵ月で6/23(26.1%)、2ヵ月で9/23(39.1%)の結果になった。各種免疫学的パラメーターの検討からは、卵白特異的IgEは変化が見られないが、特異的IgG4が増加すること、Th1/Th2の両者の抑制が見られ、TGF- β が増加する傾向を認めた。さらに症例を増やすとともに、治療期間を延長することで耐性化率の向上を目指して検討中である。

7 食物アレルギー患者の管理の改善に関する研究

(今井)

Ana既往がある6歳以上の鶏卵または牛乳完全除去の児23名を対象として、抗ヒスタミン薬(Loratadine)ありとなしで2回負荷試験を行った。鶏卵負荷試験で、抗ヒスタミン薬の負荷試験への影響は認めなかったが、牛乳負荷試験では、内服群が初発および最大症状ともに、出現時間が有意に長く、また誘発閾値が有意に高かった。鶏卵は牛乳に比べ、初発、最大症状とも、消化器症状が有意に出現しやすい。牛乳は鶏卵に比べ、最大症状で有意に多彩な臨床像を呈する。

負荷試験における抗ヒスタミン薬の事前内服は皮膚症状や粘膜症状の出現を抑制し、経口食物負荷試験の症状閾値に影響を与える可能性がある。ただしAna症状の進行は抑制しても、停止させることはない。抗ヒスタミン薬の効果の抗原差は、抗原の誘発症状臓器特異性や抗ヒスタミン薬の効果臓器特異性に起因する可能性がある。

8 遺伝子多型を用いた食物アレルギー関連遺伝子の同定 (玉利)

NLRP3遺伝子はウイルス感染やシリカなどのDanger signalsを認識し、Inflammasomeを介して炎症性サイトカインの産生を促進する。我々はこの遺伝子多型(rs4612666、P=0.00086およびrs10754558、P=0.00068)と食物によるAna発症との強い関連を見いだした。リスクアレルはNLRP3遺伝子のmRNAの転写活性を増強する方向に作用していた。さらにこのInflammasomeの構成分子であるCARD8の遺伝子多型について検討を行ったところ、食物によるAnaとの相関を認めた(P=0.0022)。さらにこの多型の機能解析を行なったところ、Loss of functionに働く事が明らかとなった。この相関を認めた遺伝子多型とNLRP3の2つの多型、合計3つの多型について食物によるAna発症について検討したところ、これらのリスクアレルの相加効果を認めた。

9 食物アレルギー発症予防と抗原低減化に関する研究 (穂山)

1) 実験動物を用いた食品成分の感作抑制に関する研究

MLNとPPにおけるCD4⁺T細胞の増殖において、Control群とOVA投与しないBlank群では有意な差は観察されなかった。しかしながら β -カロテン投与群は対照群と比べて有意に抑制された。脾臓のFACS解析から、control群はBlank群に比べ

て CD4⁺CD44⁺CD62L⁺の割合が有意に増加していた。さらにβ-カロテン投与群は control 群と比べて有意に増加していた。

2) 魚卵アレルゲンタンパク質の構造解析

イクラのアレルゲンタンパク質, リポビテリンとβ'-コンポーネント (β'-c) 間の交差反応性を調査した。動物抗体とイクラアレルギー患者血清中の特異 IgE を用いた競争 ELISA、および精製 Lv に混在するβ'-c の微量定量の結果から、両アレルゲン間には交差反応性は存在しないと判断した。

3) 果実、種子等の抗原解析について

モモではアナフィラキシー患者では明瞭な IgE 結合バンドは検出されなかった。これまで大豆食品による OAS としては、豆乳の場合と同様に Glym4 (Betv1 ホモログ) が関与していることが判明した。

10 食物アレルギーの免疫療法の開発とその臨床応用 (大嶋)

オボアルブミン (OVA) で感作が成立した後、オリゴマンノースを結合させたリポゾームに OVA を封入 (OVA-OML) し、口腔粘膜投与を行うと、OVA 経口チャレンジにより惹起される IgE 依存性の即時型下痢症状と血清 OVA 特異的 IgE 値の上昇は抑制された。OVA-OML 投与群では非投与群に比べ、腸管膜リンパ節単核細胞の OVA 特異的 IL-10 産生能の増強が観察され、CD8 陽性 CD28 陰性 T 細胞の比率が増加していた。食物抗原をオリゴマンノースを結合させたリポゾームに封入し、経口粘膜投与する方法は、FA の新規治療法となる可能性が示唆された。

E. 結論

食物アレルギーの予知・予防、診断、積極的な治療法の開発を行うべく 10 名の研究者による研究班において 3 年間の計画での 1 年目の研究がスタートした。世界に例を見ないような食物負荷試験の普及状況も明らかになり、積極的な治療法の確立、遺伝子多型の検討など 1 年目としては十分な成果が上げられたと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

分担研究報告書 参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

食物アレルギーの診断と積極的治療に関する研究
—急速経口減感作療法 (ROIT) の方法の確立—

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部長
研究協力者 柳田 紀之 国立病院機構相模原病院 小児科
今井 孝成 国立病院機構相模原病院 小児科
佐藤 さくら 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

研究要旨

【目的】遷延するアナフィラキシー (An) タイプの鶏卵、牛乳の食物アレルギー (FA) 児に対する急速経口減感作療法 (ROIT) の方法の確立と有効性、問題点、作用機序を検証する。

【方法】食物負荷試験にて鶏卵 36.8g、牛乳 50ml 以下で An を来した 6 歳以上の FA 児を対象に、ROIT (入院) と維持療法 (外来) を組み合わせて減感作食物の摂取量を漸増し、鶏卵 1 個/日、牛乳 200ml/日を維持量にして 1 年間継続することを目的に施行している。

【結果】2010 年 3 月までの ROIT 施行患者数は計 55 名 (鶏卵 21 名、牛乳 34 名)、このうち ROIT 開始後 3 ヶ月以上経過した 31 名 (鶏卵 12 名、牛乳 19 名、平均年齢；鶏卵 8.7 歳、牛乳 9.5 歳) について解析した。平均の抗原特異的 IgE 値 (Ua/ml) は卵白:52.2 vs. 牛乳:97.8、負荷試験による An 誘発閾値 (抗ヒ剤 (-)) は鶏卵 10.4g vs. 牛乳 8.1ml であった。ROIT 開始後 3 ヶ月には、8/12 名 (67%) が鶏卵 1 個、11/19 名 (58%) が牛乳 200ml を摂取可能となり、30/31 名で減感作食物の摂取量は増加していた。免疫学的検討では、ROIT 開始前 vs. 3 ヶ月後で、皮膚テストの膨疹径は卵白:100 (%変化率、以下同様) vs 50.0、牛乳:100 vs 60.5、抗原特異的 IgE 値 (Ua/ml) は、卵白:52.2 vs 37.5、牛乳:97.8 vs 35.3 で有意に低下していた。抗原特異的 IgG、IgG4 値 (mgA/ml) は、卵白 IgG:6.6 vs 38.5、カゼイン IgG:8.2 vs 24.6、卵白 IgG4:1.0 vs 11.0、カゼイン IgG4:2.1 vs 8.5 で有意に上昇していた。抗原刺激による最大ヒスタミン遊離率 (%変化率) 及び CD203c 最大発現量 (%変化率) は卵白刺激、牛乳刺激ともに有意な変化は認めなかった。

【結論】大多数の症例で減感作食物の摂取量が増加できたおり、ROIT は遷延する An タイプの FA 児 (鶏卵と牛乳) に対する積極的な治療として有効性が確認された。ROIT による IgE 抗体関連の変化は、皮膚テストにおけるマスト細胞の抗原特異的な反応の抑制、抗原特異的 IgE 抗体の低下の順に認められることが明らかとなった。抗原特異的 IgG、IgG4 値は減感作食物の暴露量に伴って上昇が認められたが、その意義は現時点では不明である。

A. 研究目的

遷延するアナフィラキシー (An) タイプの鶏卵、牛乳の食物アレルギー (FA) 児に対する急速経口減感作療法 (ROIT) の方法の確立と有効性、問題点、作用機序を検証する。

B. 研究方法

食物負荷試験にて鶏卵 36.8g、牛乳 50ml 以下で An を来した 6 歳以上の FA 児を対象にした。ROIT は入院で、維持療法は外来で行った。図 1 に示した方法で増量し、鶏卵 1 個/日、牛乳 200ml/日を維持量にして 1 年間継続することを目的にしている。ROIT は当院倫理委員会で承認され、本人・保護者に説明し、文書同意を得て施行した。

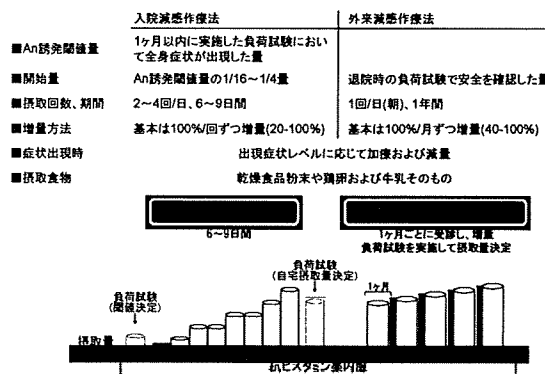


図1 ROITの施行方法

C. 研究結果

2010 年 3 月までの ROIT 施行患者数は計 55 名 (鶏卵 21 名、牛乳 34 名) である。そのうち ROIT 開始後 3 ヶ月以上経過した 31 名 (鶏卵 12 名、牛

乳 19 名)について解析した。対象の平均年齢(歳)は鶏卵:8.7±1.8 vs 牛乳:9.5±2.7 (mean±SD、以下同様)、減感作食物に対する平均 An 歴(回)は 1.2±1.6 vs 1.7±1.9、抗原特異的 IgE 値(Ua/ml)は卵白:52.2±86.3、牛乳:97.8±190.2、負荷試験による An 誘発閾値(抗ヒ剤(-))は 10.4±5.8g vs 8.1±6.7ml、An 誘発閾値(抗ヒ剤(+))は 18.4±10.1g vs 29.8±17.1ml、気管支喘息の合併率(%)は 58.3 vs 79.0 であった。ROIT 中の減感作食物の最大摂取量は鶏卵 1 個(60g)が 11/12 名(92%)、牛乳 200ml が 17/19 名(90%)であった。その後、症状出現により減量した例もあり、開始後 3 か月の摂取量は、鶏卵では 1 個:8/12 名(67%)、1/2 個:3/12 名(25%)、1/16 個:1/12 名(8%)で、牛乳では 200ml:11/19 名(58%)、120ml:5/19 名(26%)、60ml:2/19 名(11%)で、全体としては 30/31 名で減感作食物の摂取量は増加していた(図 2)。一方、ROIT 中、平均全身症状出現回数は鶏卵:4.8 vs 牛乳 3.7 で、ステロイド投与(回)は 2.7 vs 1.8、アドレナリン投与(回)は 0.9 vs 1.0 必要であった。

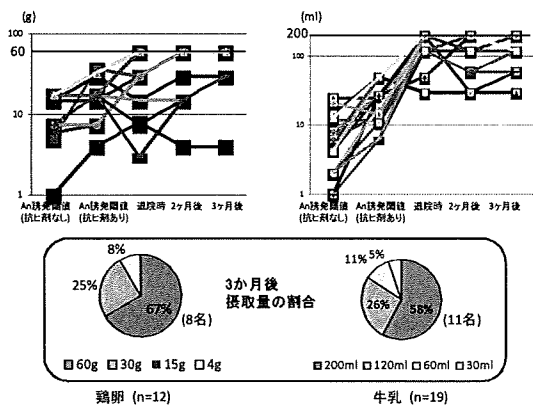


図2 減感作食物の摂取量の推移

図 3-5 に免疫学的な検討を示した。減感作開始前、3 か月後の平均値の変化をみると、皮膚テストの膨疹径は卵白刺激で 100 (%変化率、以下同様)、89.4、50.0、牛乳刺激で 100、60.5 と牛乳刺激では有意に低下していた。抗原特異的 IgE 値(Ua/ml)は、卵白が 52.2 から 37.5、牛乳が 97.8 から 35.3 で有意に低下していた。これに対して、今回減感作を行わずに除去を継続していた年齢がマッチする 19 名(鶏卵 13 名・牛乳 6 名、平均年齢(歳) 鶏卵:7.7±2.7、牛乳:7.9±2.3)をコントロールとして IgE 抗体の変化を検討した。コ

ントロール群では 1 年経過後も卵白は 35.5 から 33.3、牛乳は 49.4 から 54.9 と全く低下していなかった。抗原特異的 IgG、IgG4 値(mgA/ml)は、減感作開始前、退院時、1 か月後、3 か月後の平均値の変化は、卵白 IgG が 6.6、8.4、56.0、38.5、カゼイン IgG が 8.2、10.1、26.0、24.6、卵白 IgG4 が 1.0、1.7、14.6、11.0、カゼイン IgG4 が 2.1、2.9、7.5、8.5 で、卵白では 1 か月後、カゼインでは 3 ヶ月後に有意に上昇していた。抗原刺激による最大ヒスタミン遊離率(%変化率)及び CD203c 最大発現量(%変化率)は卵白刺激、牛乳刺激ともに有意な変化は認めなかった。

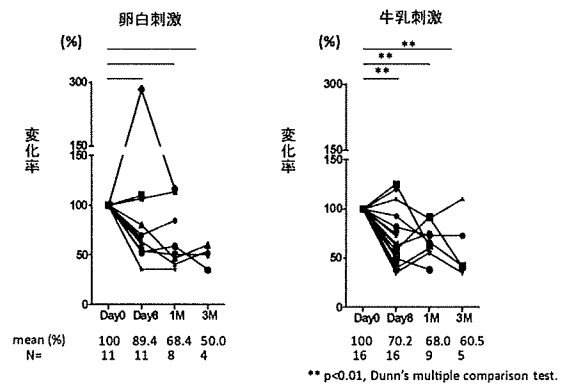


図3 皮膚テスト(膨疹径)の経過

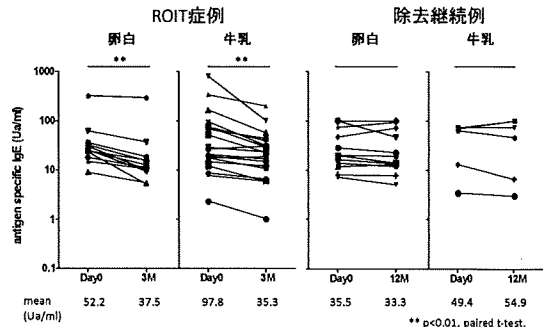


図4 抗原特異的IgE値の変化—ROIT症例と除去継続例の比較—

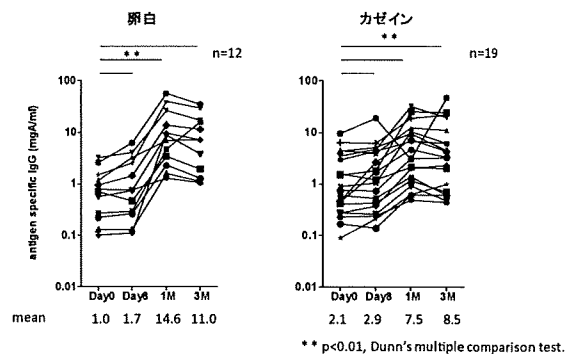


図5 抗原特異的IgG4値の変化

D. 考察, E. 結論

ROIT は、開始後 3 か月時には約 60%の症例で鶏卵 1 個、牛乳 200ml の摂取が可能になり、全体としては 30/31 名で減感作食物の摂取許容量は治療開始前に比べて著増していた。ROIT は遷延する An タイプの FA 児に対する積極的治療として有効性が確認された。ROIT による免疫学的な変化として、皮膚マスト細胞の IgE 依存性反応は早期から抑制され、抗原特異的 IgE 値は治療初期には一過性に上昇するが 3 ヶ月後にはほとんどの症例で低下を認めた。CD203c やヒスタミン遊離試験に関しては 3 ヶ月の時点は一定の傾向を認めず、治療早期にマスト細胞と好塩基球の反応性に解離が認められたことは興味深かったが、症例数を増やし経過を見ていく必要がある。抗原特異的 IgG、IgG4 値は減感作食物の摂取量増加の結果として上昇することが明らかになったが、その意義についても今後様々な観点から検討したいと考えている。

急速期の症状の出現を最小限に留めるための検討、減感作・耐性化のメカニズムの検討、治療反応性の違いと選択すべき方法論の検討など検討課題は山積であるが、アナフィラキシーに悩む患者さん達への福音であることは間違いないと考えられた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y Hitomi, M Ebisawa, M Tomikawa, T Imai, T Komata, T Hirota, M Harada, M Sakashita, Y Suzuki, N Shimojo, Y Kohno, K Fujita, A Miyatake, S Doi, T Enomoto, M Taniguchi, N Higashi, Y Nakamura and M Tamari: Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124(4) 779-785, 2009
- 2) Motohiro Ebisawa: Management of Food Allergy in Japan "Food Allergy Management Guideline 2008 (Revision from 2005)" and "Guidelines for the Treatment of Allergic

Diseases in Schools". *Allergology International* 58(4) 475-483, 2009

- 3) Takatsugu Komata, Lars Söderström, Magnus P. Borres, Hiroshi Tachimoto, Motohiro Ebisawa: Usefulness of Wheat and Soybean Specific IgE Antibody Titers for the Diagnosis of Food Allergy. *Allergology International* 58(4) 599-603, 2009
 - 4) M Harada, T Hirota, A I Jodo, S Doi, M Kameda, K Fujita, A Miyatake, T Enomoto, E Noguchi, S Yoshihara, M Ebisawa, H Saito, K Matsumoto, Y Nakamura, S F Ziegler, and M Tamari: Functional analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 40(3) 368-74, 2009
 - 5) Motohiro Ebisawa: How to Cope with Allergic Diseases at Schools in Japan From the standpoint of a pediatric allergist. *Japan Medical Association Journal* 52(3) 164-167, 2009
 - 6) 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏: ブラインド法乾燥食品粉末食物負荷試験に関する検討 (第 1 報) —非加熱全卵・卵黄負荷試験—. *アレルギー* 58(5) 524-536, 2009
 - 7) 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏: ブラインド法乾燥食品粉末食物負荷試験に関する検討 (第 2 報) —牛乳負荷試験—. *アレルギー* 58(7) 779-789, 2009
- ##### 2. 学会発表
- 1) Motohiro Ebisawa: Food Allergy. The Allergy and Immunology Society of Thailand, Bangkok, Thailand, 2009 年 4 月
 - 2) Ebisawa M., Soderstrom L., Ito K., Shibata R., Sato S., Tanaka A., Borres M., Morita E.: Omega-5-gliadin allergen-specific IgE antibodies in the diagnosis of wheat allergy. XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Warszawa, Poland, 2009 年 6 月
 - 3) Motohiro Ebisawa: Clinical problems of food allergy in Japan. XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Warszawa, Poland, 2009 年 6 月

- 4) Motohiro Ebisawa: Session 4: Wheat and rice allergy. World Allergy Congress 2009, Buenos Aires, Argentina, 2009年12月
 - 5) M Ebisawa, N Hayashi, C Sugizaki, N Yanagida, T Imai: Management of hen's egg allergy in consideration of quality of life. World Allergy Congress 2009, Buenos Aires, Argentina, 2009年12月
 - 6) Yanagida N, Sato S, Utsunomiya T, Komata T, Iguchi M, Tomikawa M, Imai T, Ebisawa M: Treatment of Hen's Egg- and Cow's Milk-induced Anaphylaxis by Rash Oral Immunotherapy. 2010 AAAAI Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, 2010年2月
 - 7) Motohiro Ebisawa, Chizuko Sugizaki: Prevalence of allergic diseases during first 7 years of life in Japan. 2010 AAAAI Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, 2010年3月
 - 8) 柳田紀之 今井孝成 佐藤さくら 長谷川実穂 林典子 杉崎千鶴子 井口正道 小俣貴嗣 宿谷明紀 海老澤元宏: 遷延する食物アレルギー児に対する急速経口減感作療法の試み. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜市, 2009年6月
 - 9) 佐藤さくら 柳田紀之 今井孝成 杉崎千鶴子 長谷川実穂 林典子 海老澤元宏: 食物アレルギーに対する急速経口減感作療法による末梢血好塩基球反応性の変化. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜市, 2009年6月
 - 10) 小俣貴嗣 黒坂了正 柳田紀之 井口正道 佐藤さくら 今井孝成 富川盛光 宿谷明紀 海老澤元宏: 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎における早期診断の重要性 (第2報). 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜市, 2009年6月
 - 11) 佐藤さくら: 食物アレルギー耐性獲得の診断における好塩基球活性化マーカーCD203cの有用性. アレルギー・好酸球研究会 2009, 千代田区, 2009年6月
 - 12) 海老澤元宏: 食物アレルギーの診断と治療 今後の展望. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009年10月
 - 13) 佐藤さくら, 田知本寛, 海老澤元宏: 1. 鶏卵, 牛乳アレルギーの診断における好塩基球活性化マーカーCD203cの有用性. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009年10月
 - 14) 佐藤さくら 柳田紀之 今井孝成 宇都宮朋宏 杉崎千鶴子 長谷川実穂 林典子 海老澤元宏: 1. 食物アレルギーへの急速経口減感作療法の作用機序の検討. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009年10月
 - 15) 柳田紀之 今井孝成 宇都宮朋宏 佐藤さくら 長谷川実穂 林典子 杉崎千鶴子 井口正道 富川盛光 宿谷明紀 海老澤元宏: 7. 遷延する食物アレルギー児に対する急速経口減感作療法の試み (第2報). 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009年10月
 - 16) 海老澤元宏 小倉英郎 柴田瑠美子 藤澤隆夫 菅井和子 佐藤一樹 宿谷明紀 今井孝成: 2. 食物アレルギー患者の原因抗原の分布と経年変化. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009年10月
 - 17) Takatsugu Komata, Motohiro Ebisawa: 2. The Predictive Relationship Between Food-specific Serum IgE and Challenge Outcomes in Food Allergy to Egg, Milk, Wheat and Soybean. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009年10月
 - 18) 柳田紀之, 今井孝成, 海老澤元宏: 5-1. 食物アレルギーに対する経口減感作療法の標準化. 第46回日本小児アレルギー学会, 福岡市, 2009年12月
 - 19) 小俣貴嗣, 宇都宮朋宏, 柳田紀之, 井口正道, 佐藤さくら, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 38. 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎における早期対応の効果. 第46回日本小児アレルギー学会, 福岡市, 2009年12月
 - 20) 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 杉崎千鶴子, 井口正道, 今井孝成, 富川盛光, 田知本寛, 斎藤明美, 安枝浩, 海老澤元宏: 115. アレルギーマーチの進展因子と予防に関する研究 (第2報). 第46回日本小児アレルギー学会, 福岡市, 2009年12月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

食物アレルギーの診断と積極的治療に関する研究

—食物負荷試験ネットワーク研究・食物負荷試験実態調査・相模原コホート研究（7歳児調査結果）—

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部長
 研究協力者 増田 泰伸 キューピー(株)研究所健康・医療 R&D センター
 今井 孝成 国立病院機構相模原病院 小児科
 林 典子 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部
 杉崎 千鶴子 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部
 食物負荷試験ネットワーク参加 37 施設

研究要旨

食物負荷試験ネットワーク研究は丸9年目を迎え、今回 327 例の新規症例が追加され、共通のプロトコールによる食物負荷試験実施数は鶏卵（全卵）、鶏卵（加熱卵白）、鶏卵（卵黄）、牛乳、小麦、大豆において累計 2419 例となった。

全国 513 か所の日本小児科学会研修施設を対象に H20 年度の食物負荷試験の実実施数および施設規模について調査し、513 施設中 367 施設より回答を得た（回収率 71.5%）。半数以上の 264 施設において外来あるいは入院で食物負荷試験が行われていることが明らかとなった。

相模原コホート研究（7歳児調査）では対象 3247 名中 2165 名より回答を得た（回収率 66.7%）。7歳児において各疾患のオーバーラップを考慮し何らかのアレルギー性疾患を有していたのは 39.2%と約4割に達していた。疾患別の有病率はアトピー性皮膚炎（AD）が 7.0%、気管支喘息（BA）が 14.9%、食物アレルギー（FA）が 3.1%、スギ花粉症が 21.1%であった。

—食物負荷試験ネットワーク研究—

A. 研究目的

平成 13 年度より標準的な食物負荷試験の確立と食物負荷試験の普及を目的に食物負荷試験ネットワークを組織し今年度で 9 年目を迎え、参加施設は現在 37 施設となった。

B. 研究方法

キューピー(株)研究所と共同開発した鶏卵（全卵・加熱卵白・卵黄）・牛乳・小麦・大豆の冷凍乾燥食品粉末にマスキング用のイチゴピューレをセットとした負荷試験食を研究協力施設に提供し、文書同意を得た上で適応患者を対象にして共通プロトコールで食物負荷試験を行った。

C. 研究結果

平成 22 年 3 月末現在、新規に計 327 例の負荷試験が施行され、抗原別内訳は、鶏卵（全卵）82 例、鶏卵（加熱卵白）66 例、鶏卵（卵黄）23 例、牛乳 125 例、小麦 24 例、大豆 7 例であった。昨年度までの 2092 例と合わせた累計の食物負荷試験 2419 例となり陽性症例は 1204 例で陽性率は 50.1%であった。

D. 考察, E. 結論

共通プロトコールによる食物負荷試験は累計 2419 例に達した。

表1 負荷試験結果

	食物負荷試験陽性	IgECAPRAST陽性	皮膚テスト陽性
鶏卵(全卵)	60% (524 / 870)	82% (676 / 825)	87% (392 / 453)
鶏卵(加熱卵白)	68% (76 / 111)	94% (88 / 94)	90% (43 / 48)
鶏卵(卵黄)	30% (66 / 217)	79% (147 / 185)	90% (149 / 166)
牛乳	52% (391 / 749)	79% (522 / 663)	79% (304 / 384)
小麦	39% (128 / 328)	83% (258 / 310)	78% (124 / 160)
大豆	19% (28 / 144)	76% (102 / 135)	61% (44 / 72)
合計	50% (1213 / 2419)	81% (1793 / 2212)	82% (1052 / 1282)

表2 2009年度 症例数内訳

	総症例数	全卵	加熱卵白	卵黄	牛乳	小麦	大豆
1 国立病院機構相模原病院	135	2	66	3	58	6	0
2 久留米大学医学部	85	28	—	19	28	6	4
3 国立病院機構三重病院	28	17	—	0	5	6	0
4 国立病院機構福岡病院	14	0	—	0	14	0	0
5 高知大学医学部	12	10	—	0	2	0	0
6 国立成育医療センター	11	4	—	0	6	1	0
7 JR仙台病院	8	0	—	0	4	2	2
8 昭和大学医学部	7	2	—	0	2	2	1
9 山口大学医学部	4	4	—	0	0	0	0
10 守山市長病院	4	3	—	0	0	1	0
11 湖天堂大清真病院	4	3	—	0	1	0	0
12 宮城県立こども病院	3	3	—	0	0	0	0
13 福井大学医学部	3	3	—	0	0	0	0
14 関西医科大学海井病院	3	0	—	0	3	0	0
15 北海道大学医学部	3	1	—	1	1	0	0
16 横浜国立大学附属市民総合医療センター	2	2	—	0	0	0	0
17 富山大学医学部	1	0	—	0	1	0	0
合計	327	82	66	23	125	24	7

—食物負荷試験実態調査—

A. 研究目的

入院食物負荷試験に加えて外来食物負荷試験にも診療報酬点数が認められ、食物アレルギー患

者に対して「食物負荷試験を受けられる施設」の情報提供が望まれている。そこで全国食物負荷試験実施状況についてインターネットを活用して公開し、医療機関のみならず患者および保護者へ情報提供することを目的とした。

B. 研究方法

全国 513 か所の日本小児科学会研修施設を対象に H20 年度の食物負荷試験の実施数および施設規模について郵送で調査票を送付した。

C. 研究結果

513 施設中 367 施設より回答を得た（回収率 71.5%）。入院負荷試験を実施している施設は 220 か所（60.3%）、外来で負荷試験を実施している施設は 192 か所（52.3%）であり、入院または外来いずれかの負荷試験を実施している施設は 192 か所（71.9%）であった（図 1）。

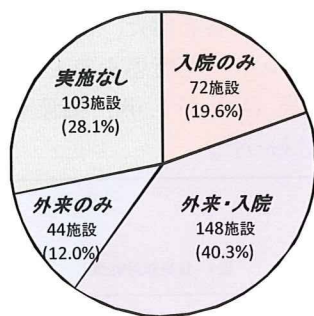


図 1 負荷試験実施施設の割合

年間負荷試験実施数は入院負荷試験において 501 件以上 3 施設（1.4%）、201-500 件 7 施設（3.2%）、101-200 件 6 施設（2.7%）、51-100 件 10 施設（4.5%）、50 件以下 194 施設（88.2%）であった。また、外来負荷試験では 501 件以上 2 施設（1.0%）、201-500 件 5 施設（2.6%）、101-200 件 4 施設（2.1%）、51-100 件 32 施設（16.7%）、50 件以下 148 施設（77.1%）であった（図 2）。

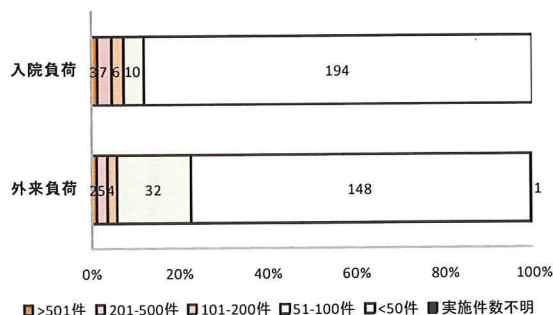


図 2 負荷試験実施数の割合

D. 考察, E. 結論

対象を日本小児科学会研修施設に限定したが、その中でも 7 割の施設で食物負荷試験を実施していることが明らかとなった。また、本調査結果を食物アレルギー研究会のホームページ上 (<http://foodallergy.jp/>) で公開し、病診連携に役立つ情報発信をすることができた

—相模原コホート研究（7 歳児調査結果）—

A. 研究目的

乳幼児期のアトピー性皮膚炎 (AD)、食物アレルギー (FA)、気管支喘息 (BA)、スギ花粉症の有病率ならびに各疾患の発症の危険因子を明らかにするために神奈川県相模原市において 2002 年 1 月～12 月に 4 ヶ月健康診査を受けた児のうち同意を得た 5247 名を調査対象にして出生コホート調査を行っている。

B. 研究方法

2008 年 9 月から 2009 年 8 月にかけて 7 歳児を対象とした調査を行った。住所が確認でき同意が得られた 3247 名に往復ハガキの調査票を送付し回答を得た。

C. 研究結果

調査対象 3247 名中 2165 名より回答を得た（回収率 66.7%）。調査結果を表 3 に示す。

表 3 7 歳児調査結果

	7 歳児
アレルギー性疾患*を有する児 *アトピー性皮膚炎を疑う湿疹・喘息・食物アレルギー・スギ花粉症	39.2% (849/2,165)
アトピー性皮膚炎と診断されている児	7.0% (152/2,165)
アトピー性皮膚炎を疑う湿疹を保有する割合	13.8% (299/2,165)
喘息と診断されている児	14.9% (323/2,165)
ゼーゼー、ヒューヒューしたことがある児	29.2% (632/2,165)
食物アレルギーと診断されている児	3.1% (68/2,165)
食物除去を行っている割合	3.1% (67/2,165)
スギ花粉症と診断されている児	21.1% (457/2,165)

各疾患のオーバーラップを考慮したアレルギー性疾患の罹患率を図 3 に示す。7 歳児において何らかのアレルギー性疾患を有していたのは約 4 割であることが明らかになった。

新生児ミルクアレルギーの前方視的検討

研究分担者 板橋 家頭夫 昭和大学小児科主任教授
研究協力者 宮沢 篤生 昭和大学小児科助教
今井 孝成 国立病院機構相模原病院小児科
大塚 宜一 順天堂大学小児科准教授
木村 光明 静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科科長

研究要旨

新生児ミルクアレルギーは既存の血液・糞便検査では診断出来ず、現時点では抗原負荷試験が唯一の確定診断方法である。しかし、新生児を対象とした標準的な負荷試験プロトコールが存在しないこともあり、本症を疑った児に対して抗原負荷試験はほとんど実施されてこなかった。

本年度は生後早期の新生児に安全に実施しうる新生児ミルクアレルギーの診断を目的とした抗原負荷試験プロトコールを作成した。抗原負荷試験の適応はミルクアレルギーの重症度のみならず、児が持つ基礎疾患や合併症の有無についても配慮した。今回作成したプロトコールは分担研究班によるコンセンサスに基づいたものであるため、負荷試験に基づいた前方視的な症例の集積を行うことにより、このプロトコールの有用性・安全性についての検証を行う必要がある。

来年度からの前方視的全国調査では、本疾患の補助診断法として注目されている食物抗原特異的リンパ球刺激試験を原則全例で実施する予定としている。検査へのアクセスや採血量の確保が課題であったが、検体の回収、検査の実施、結果報告までを全て臨床検査会社 BML(株)に受託するとともに、採血量の確保が難しい症例では検査項目をκカゼイン 1 項目に限定することでこれらの課題をクリアした。現在、日本周産期新生児医学会の研修指定施設ならびに総合・地域周産期母子医療センター115 施設が研究への参加を表明している。

今後新生児に対する抗原負荷試験が受け入れられ、さらには食物抗原特異的リンパ球刺激試験の診断意義が検証されることで、本疾患の診断精度が格段に上がることが期待される。

A. 研究目的

平成 18～20 年度厚生労働科学研究今井班の分担研究として、我々は新生児診療施設を対象とした本邦で初の新生児ミルクアレルギーに関する後方視的な全国調査を実施した。最終年度にはその結果をもとに「ハイリスク新生児入院施設における新生児ミルクアレルギー疑診時の診療の手引き」（以下診療の手引き）を作成、配布した。しかし、全国調査の結果では抗原負荷試験に基づく診断症例は 1/4 程度に過ぎず、この結果は必ずしも本疾患の病態を正確に反映したものではない可能性がある。

そこで、「診療の手引き」ならびに統一された抗原負荷試験に基づいた症例の前方視的な集積を行うことによって、本疾患のより正確な病態を明らかにすることが重要である。この目的を達成するためには、前提条件として新生児に安全に実施しうる新生児ミルクアレルギーの診断を目的とした抗原負荷試験のプロトコールが必要となるため、本年度はこのプロトコールを作成するこ

とを研究の目的とした。このプロトコールによる前方視的研究に基づいて最終年度には「診療の手引き」の改訂を行い、本疾患の診断・治療方法の標準化に寄与したいと考えている。

B. 研究方法

新生児科・小児アレルギー科・小児消化器病科を専門とする研究者による検討委員会を立ち上げ、研究班会議ならびに電子メールを用いた意見交換を行い、現行の「診療の手引き」の問題点を明らかにするとともに、本症の確定診断を目的とした抗原負荷試験のプロトコールの作成について協議した。また、平成 22 年 4 月から登録開始を予定している全国調査の具体的な実施方法、調査項目についても検証した。なお、全国調査を実施するにあたっては、多施設共同研究として昭和大学医の倫理委員会の審査・承認（平成 21 年 10 月 19 日付）を得ている。

次年度からの全国調査の対象施設は、日本周産期新生児医学会の研修指定施設のうち全国の基

幹施設(124施設)、指定施設(154施設)と関東地区の補完施設ならびに研修施設とはなっていない関東地区の総合・地域周産期母子医療センター(23施設)とした。これらの施設に対して書面により研究の趣旨を説明し、共同研究への協力ならびに各施設での倫理委員会への申請を依頼した。

今回の全国調査では、本疾患の補助診断法として注目されている食物抗原特異的リンパ球刺激試験を原則全例で実施する予定としている。そこで、静岡県立こども病院で実施している手技を臨床検査会社BML(株)に一括受託し、検査へのアクセスを改善するとともに検査手技の標準化を図ることとした。

C. 研究結果

1. 抗原負荷試験の適応

新生児診療施設において本疾患を発症する新生児は、それぞれ特有の基礎疾患や合併症を有していることが多い。そのため抗原負荷試験の適応を考える際には、発症時のアレルギー症状の程度だけではなく、症例個々の基礎疾患・合併症の有無、重症度についても考慮する必要がある。

生後1か月以内(在胎37週未満の早産児では修正1か月以内)に人工乳もしくは母乳によるアレルギーが疑われた児で以下の条件を全て満たす児を抗原負荷試験の適応とした。

- ① 重症度がGrade 1、もしくはGrade 2であっても重症化のリスク因子(出生体重1500g未満、チアノーゼ型心疾患、消化管手術後、染色体異常などの重度の基礎疾患)がない(表1)。
- ② 治療乳により便性が正常化している(便中好酸球は正常新生児でも検出されることがあるため、検査を実施していない場合や便中に好酸球が集簇した所見が認められない場合には負荷試験の対象として良い)。
- ③ 肝機能異常や敗血症様の白血球高値、CRP上昇を伴う場合にはこれらの検査値が正常化している。
- ④ 治療乳で経腸栄養が確立(full-feedingに到達)してから少なくとも1週間以上良好な体重増加が得られている。
- ⑤ 牛乳特異的IgE値が3.50UA/ml未満(class 2以下)で、即時型反応のエピソードがない。
- ⑥ ミルクアレルギー以外の基礎疾患がない、もしくは病状が安定している。

- ⑦ 保護者のインフォームドコンセントが得られている。

表1 ミルクアレルギーの重症度と負荷試験の適応

Grade	症状	負荷試験の適応	
		リスク*なし	リスク*あり
I	全身状態の悪化を伴わない軽度の消化器症状(下痢・下血・嘔吐・腹部膨満)もしくはその他の軽い症状を単独で認める	実施する	実施する
II	Grade I・IIIのどちらにもあてはまらない	実施する	実施しない
III	アナフィラキシー、循環不全、貧血を伴う大量の消化管出血、呼吸管理を要する呼吸器症状	原則禁忌	原則禁忌

2. 抗原負荷試験のプロトコール(表2)

抗原負荷試験を実施する際には、保護者に対して検査の実施方法、有用性ならびに危険性について十分に説明し、署名入りの同意書を作成する。また抗原負荷試験中は万が一の重篤な症状の出現に備えて呼吸心拍モニター・心電図モニターを装着、静脈ラインを確保し、必要に応じて薬剤の投与や人工呼吸管理等の医学的処置が直ちに開始できるように準備をしておく。

抗原負荷試験は以下の手順に従い実施する。

- ① 即時型反応の出現を念頭に置き、1日目は2ml/kg(1回授乳量の約1/10)、その3時間後に5ml/kg(同1/4)の2回を負荷し、2日目は10ml/kg(同1/2)、その3時間後に20ml/kg(通常の1回授乳量)の2回を負荷して症状の観察を行う。この間の不足するミルクは治療乳で補う。
- ② 乳糖不耐症を除外するため、負荷試験開始時は乳糖除去乳を使用する。
- ③ 3日目からは通常の授乳スケジュールで乳糖除去乳のみを与え、症状が出現しなければ4日目からは普通ミルクに切り替える。
- ④ 母乳で発症した児に対して抗原負荷試験を実施する場合には乳糖除去乳→母乳の順で負荷を行う。母乳負荷でも症状が誘発されず、さらに保護者が普通ミルクの負荷試験を希望する場合には母乳で少なくとも48時間以上状態に変化がないことを確認した後に普通ミルクの負荷を行う。
- ⑤ 全て普通ミルクとして48時間以上経過観察し、状態に変化がなければ負荷試験は陰性と判定し適時退院とする。退院後に何らかの症状が出現する場合には直ちに来院させる。症状がなければ1か月以内に外来受診し体重増加などの評価を行う。

表 2 抗原負荷試験の実施スケジュール

実施時期(週)	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	...	1か月後
1週				全量	全量		全量
4週				全量	全量		全量
7週				全量	全量		全量
10週		2ml/kg (1/10)	10ml/kg (1/2)	全量	全量	全量	全量
13週		5ml/kg (1/4)	全量	全量	全量	全量	全量
16週				全量	全量	全量	全量
19週				全量	全量	全量	全量
22週				全量	全量	全量	全量
検査を受ける児	治療のみ	乳製練乳 (不妊分は乳製練乳を併用)			母乳ミルク もしくは母乳の他に母乳ミルク		

負荷試験中に何らかの誘発症状が認められた場合には直ちに中止し、血液検査・便検査・腹部X線写真の評価を行うとともに速やかに必要な医学的処置を行う。

3. 次年度の全国調査に関して

平成22年4月からの前方視的全国調査の開始に向けて、具体的な調査の概要、調査項目について検証した。前研究班で実施した後方視的全国調査ではミルクアレルギー“疑い”症例がかなりの割合で含まれている可能性があることから、今回の調査では、適応を満たす症例について積極的に抗原負荷試験を実施することとした。

食物抗原特異的リンパ球刺激試験は近年本疾患の有効な補助診断法の一つとして注目されているが、1回の採血量が多いことやこれまで商業ベースで行われておらず、検査へのアクセスが悪いことなどが課題であった。そこで本研究では静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科との協力により、臨床検査会社BML(株)に検体の回収、検査の実施、結果報告を一括受託することで検査へのアクセスを改善するとともに、採血量の確保が難しい症例では検査項目をκカゼインの1項目に限定することでこれらの課題をクリアした。

研究の対象となる施設に対しては、本研究の具体的実施方法やプロトコル、調査用紙、保護者への説明用紙、同意書、倫理委員会への提出書類、ならびに「ハイリスク新生児入院施設における新生児ミルクアレルギー疑診時の診療の手引き」のPDFファイルを収録したCDRを配布し、研究協力施設としての登録、ならびに各施設の倫理委員会への申請を依頼した。現時点では301施設のうち115施設が研究への参加を表明している。

D. 考察

新生児ミルクアレルギーは既存の血液、糞便

検査だけでは診断出来ず、現時点では抗原負荷試験が唯一の確定診断方法といえる。しかしながら、従来標準的な負荷試験プロトコルが存在しなかったこともあり、本症を疑った児に対して抗原負荷試験は殆ど実施されてこなかった。

抗原負荷試験を新生児医療の現場に広く浸透させていくためには、安全性が担保されていること、実施方法が簡潔であること、また負荷試験を実施することにより児の入院期間を長期化させないことが重要な要件である。今回のプロトコルは検討委員会の意見を集約したものであり、必ずしもエビデンスに基づいた標準的方法とは言えない。今後症例を蓄積していくことによりこのプロトコルの有用性、安全性を再評価していく必要がある。また抗原負荷試験により確定診断された症例の集積を行うことにより、本症のより正確な病態が明らかになることが期待される。

食物抗原特異的リンパ球刺激試験は前回の全国調査では実施率が低く、その診断的意義に対する評価は必ずしも一定ではない。検査へのアクセスが改善されることにより実施率が大幅に上昇することが期待されるが、本検査の診断的意義についても負荷試験の結果をもとに検証していく必要がある。

E. 結論

新生児ミルクアレルギーに対する抗原負荷試験のプロトコルを作成した。平成22年4月より前方視的調査の登録を開始する予定である。今後新生児に対する抗原負荷試験が受け入れられ、さらには食物抗原特異的リンパ球刺激試験の診断意義が検証されることで、本疾患の診断精度が格段にあがることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyazawa Tokuo, Itabashi Kazuo, Imai Takanori: Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatrics International* 51-4:544-547, 2009

2. 学会発表

- 1) 宮沢篤生, 板橋家頭夫, 今井孝成, 木村光明,
大塚宜一:「新生児ミルクアレルギー疑診時の
診療の手引き」について. 第54回日本未熟児
新生児学会学術集会. 横浜. 2009. 12

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし