

図2 唾液/血漿採取時期

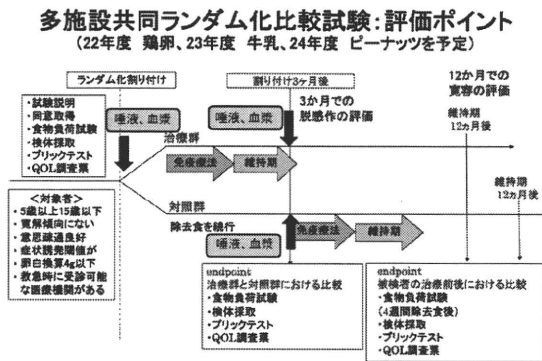


図5 血漿中卵白特異 IgG の動態

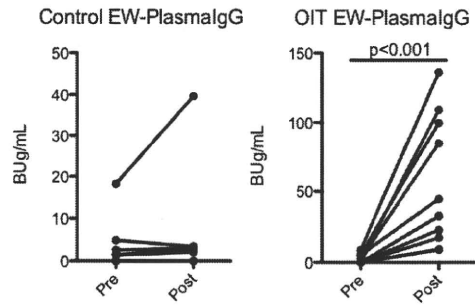


図3 血漿中卵白特異 IgA の動態

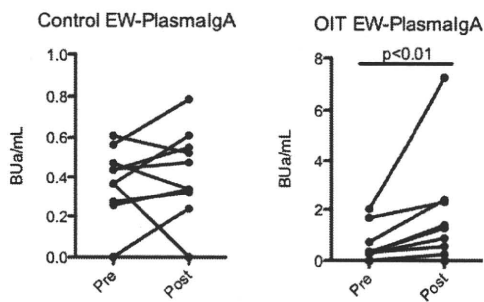


図6 血漿中卵白特異 IgE の動態

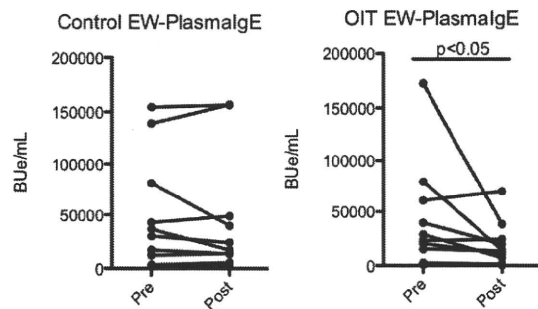
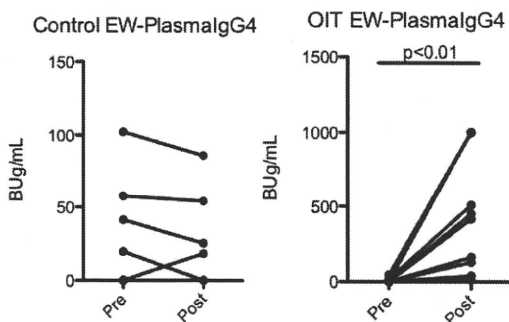


図4 血漿中卵白特異 IgG4 の動態



注：図3～6で検出感度以下は原点で示す

# 食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治療メカニズムの解明に関する研究 分担研究報告書

## 経口免疫療法における好塩基球活性化反応の定量に関する研究

分担研究者 藤澤隆夫 (国立病院機構三重病院 臨床研究部長)

### 研究要旨

経口免疫療法の免疫学的奏功機序を明らかにするため、アレルギー反応の主要なエフェクター細胞である好塩基球の抗原特異的活性化反応を治療前後で測定した。活性化のマーカーとしては、抗原刺激による CD203c 発現を採用、フローサイトメトリーにて測定した。卵白抽出抗原、主要アレルゲンであるオボムコイド、オボムコイド・ドメイン 3 でそれぞれ刺激したが、好塩基球 CD203c 発現はいずれの抗原においても免疫療法群で治療 3 ヶ月後に有意に低下、一方、対照群で有意な変化は認められなかった。以上より、好塩基球 CD203c 発現定量は経口免疫療法の治療反応性のマーカーとして有用であり、免疫療法奏功機序の一部であると考えられた。

### 研究協力者

長尾みずほ 国立病院機構三重病院臨床研究部

### A 研究目的

経口免疫療法の奏功機序については未だ不明の点が多いが、本治療の対象とする食物アレルギーは IgE を介する即時型反応を病態とするものであり、症状誘発に関わるエフェクター細胞である肥満細胞と好塩基球の変化が関与している可能性は高い。好塩基球は末梢血中での比率が少ないことから、これまでその機能についてはあまり知られていなかったが、最近では即時型アレルギー反応の中心的なエフェクターとして機能するのみならず、免疫反応の調節にも関わる事が明らかとされており、食物アレルギーにおいても中心的役割を果たすと考えられる。とくに、経口免疫療法の奏効例ではアレルゲン摂取により誘発される即時型反応が消失していることから、好塩基球の反応も低下していることは当然予想される。そこで、フローサイトメトリーを用いて、末梢血好塩基球を特異的にゲーティングして、抗原刺激により発現が増強する活性化分子 CD203c を定量、治療前後での変化を検討した。

### B 研究方法

対象：本研究に参加した鶏卵アレルギー患者 45 名で、治療群 (23 名) は治療前と 3 ヶ月後、対照群 (22 名) は除去食を継続したままであるが、無作為割付け登録時と 3 ヶ月後に、それぞれ採血した。

好塩基球 CD203c 発現定量：患者から得た EDTA 加全血に、鶏卵抗原である、卵白抽出物、オボムコイド、オボムコイド・ドメイン 3 をそれぞれ添加、15 分間反応後、フローサイトメトリーで単核球中の CD3<sup>-</sup>, CRTH2<sup>+</sup> 分画を好塩基球として同定し、同分画の CD203c 発現を定量した。

### C 研究結果

それぞれの抗原刺激による CD203c 発現の治療前と 3 ヶ月後における変化を図 1, 2, 3 に示す。また、陽性コントロールとした抗 IgE 抗体による反応の変動がみられたため、抗原による CD203c 発現増強は抗 IgE 抗体による反応との比にて表し、標準化した。

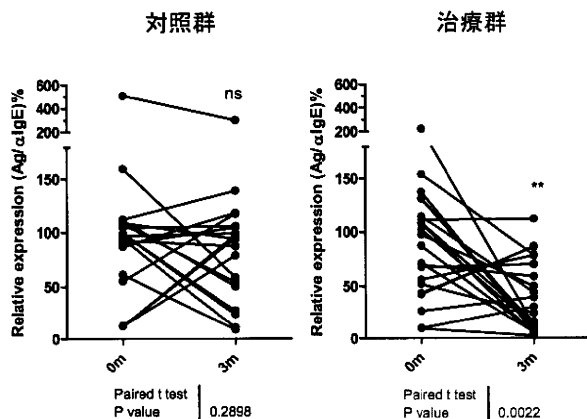


図1 卵白抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現  
:治療前、治療3ヶ月後の比較

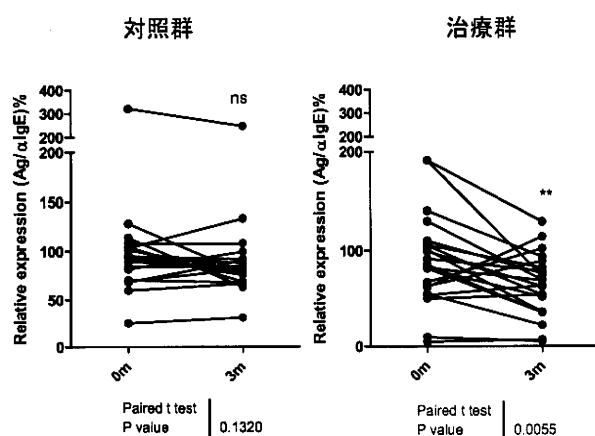


図2 OM 抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現  
:治療前、治療3ヶ月後の比較  
(OM; ovomucoid)

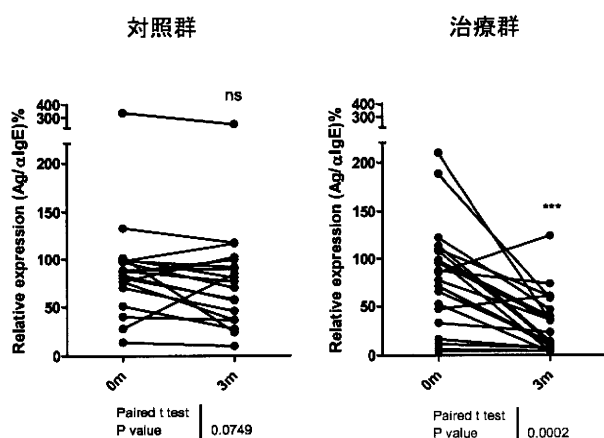


図3 DM3 抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現  
:治療前、治療3ヶ月後の比較  
(DM3; ovomucoid-domain 3)

図1に示すとおり、卵白抗原によるCD203c発現は対照群では除去を継続した3ヶ月間の間に有意な変動はみられなかったが、治療群では治療前から3ヶ月後に有意に低下した。図2に示すオボムコイド抗原によるCD203c発現も同様で、治療群のみで有意に低下した。図3にはオボムコイド・ドメイン3抗原刺激の反応を示すが、治療群で認められる3ヶ月後の低下は3抗原の中でもっとも著明であった。

#### D 考察

本研究では即時型反応の中心的エフェクターである好塩基球に着目して、抗原刺激で誘導される好塩基球特異的活性化マーカーCD203cをフローサイトメトリーによって定量した。その結果、抗原刺激後のCD203c発現は、治療により著明に低下することが明らかとなり、治療効果判定のマーカーとして応用できること、また経口免疫療法の治癒メカニズムの一部である可能性が示された。

CD203cは好塩基球に定常的に発現している分子であるが、アレルゲンによるIgE架橋に続く好塩基球活性化のプロセスで、発現が増強される。私たちはこれまでCD203c発現定量が即時型食物アレルギーの診断に有用であることを報告してきた(Tokuda R, Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Matsuda T, Kouno K, Morita E, Fujisawa T. Antigen-induced expression of CD203c on basophils predicts IgE-mediated wheat allergy. *Allergol Int* 2009;58:193-199.)。すなわち、本テストにより経口負荷試験陽性を比較的高い感度、特異度で予測することが可能であるが、経口免疫療法において治療後に誘発症状が消失することとCD203c発現が低下することがよく一致すると言える。

また、この反応は抗原との反応を全血で行うことも特徴とする。現在、臨床検査として利用されているヒスタミン遊離テスト(HRT)は末梢血中の好塩基球のみを分離して、その後、抗原との反応をさせる系であるが、私たちのスギ花粉症に対す

る皮下注射による免疫療法の検討では治療後にCD203c発現は低下する一方で、HRTおよび特異IgE抗体には変化がみられなかった(Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, Yamaguchi M, Fujisawa T. Allergen-induced basophil cd203c expression as a biomarker for rush immunotherapy in patients with japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146 Suppl 1:47-53)。すなわち、免疫療法が奏効しても、IgEおよび好塩基球自体には変化はなく、血漿成分または他の血球成分に好塩基球の活性化を抑制する物質が生ずる可能性が考えられたが、実際に機序の一部としてIgG抗体が関与することも示した。(Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T, Nagase H, Ohta K, Yamamoto K, et al. Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized japanese cedar pollen extract. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146 Suppl 1:54-60.)。本研究でも、治療後に特異IgG抗体が著明に上昇したが、好塩基球の反応性低下と関連する可能性は高い。他にもアレルギー反応を抑制する物質が血漿中に存在すると考えられるため、今後、それら未知の分子の同定を行っていく予定である。

## E 結論

抗原刺激による好塩基球活性化（CD203c 発現）経口免疫療法後に有意に低下した。この反応は本治療の免疫学的モニタリングに有用であるとともに、奏功機序に示唆を与える有用な手法であると考えられた。

## F 研究発表

### 論文

- 1) Hosoki K, Nakamura A, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Wada H, Wada, H.Nobori, T.Fujisawa, T. Differential activation of eosinophils by 'probiotic' *Bifidobacterium bifidum* and 'pathogenic' *Clostridium difficile*. *Int Arch Allergy Immunol*; 152:83-9, 2010

- 2) 藤澤隆夫 食物アレルギー 今日の治療指針 2011 年版（山口徹、北原光夫、福井次矢編） p711-13, 2011 医学書院
- 3) 藤澤隆夫 食物アレルギーが疑われるとき 小児科診療 74:206-211, 2011

## G 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 1 特許取得  
なし
- 2 実用新案登録  
なし
- 3 その他  
なし

厚生科学研究費補助（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）総括研究報告書  
厚生労働科学研究費補助金（食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズ  
ムの解明に関する研究）分担研究報告書

食物（鶏卵）アレルギーにおける耐性獲得の指標に関する臨床検討

研究分担者：吉原重美（獨協医科大学医学部小児科学）

研究協力者：福島啓太郎（獨協医科大学医学部小児科学）

福田啓伸（獨協医科大学医学部小児科学）

山田裕美（土屋小児病院小児科）

研究要旨：卵アレルギー群、卵摂取可能群、非卵アレルギー群および対照群を対象として、卵白、OA、OM、CA および Lys に対する特異抗体価を比較した。卵アレルギー群では、各コンポーネントに対する特異 IgE 抗体価が卵摂取可能群に比較して高値を示した。卵摂取可能群および非卵アレルギー群の各コンポーネントに対する特異 IgG4 抗体価は、卵アレルギー群および対照群に比較して高値を示した。したがって、これらは、卵耐性獲得の判定の指標になると考えられ、急速 SOTI による耐性化機序の解明ならびに本治療の導入すべき患児の選択にも役立つと考えられた。

A. 研究目的

乳児期発症の食物アレルギーの頻度は77%と高い。そのうち、卵アレルギーの症例は3歳頃までに耐性化することが多い。しかし、5歳以降でも原因食物が摂取できない食物アレルギー児が10～20%程度あり、これらの患児が、経口免疫療法(SOTI)の対象となる。SOTI、とくに急速法は、特殊な治療法であり、患者側にも治療側にも多大な労力と緊張を強いるものである。したがって、SOTIの適応および効果判定の指標が望まれる。

卵白中のオボムコイド(OM)に対する特異IgE抗体の高値は、持続する卵アレルギーの指標となることが報告されているが、他の卵白コンポーネントに関する報告はない。また、卵または牛乳に対する特異IgG4

抗体の高値が、これら食物の耐性獲得と関連するとの報告がある。

そこで、卵アレルギーおよび加熱卵摂取可能となった患児を対象にして、卵白のコンポーネントであるオボアルブミン(OA)、OM、コンアルブミン(CA)およびリゾチーム(Lys)に対する特異IgE抗体、特異IgA抗体および特異IgG4抗体を測定して、これら特異抗体が卵摂取の可否の指標になるかを検討する。

B. 研究方法

1. 対象

固ゆで卵白負荷試験または問診により卵摂取で明らかな即時型反応を呈した患児5例(卵アレルギー群：平均3.5歳)、卵アレルギーの既往があり、負荷試験または問診で加熱卵が摂取可能であった患児8例(卵

摂取可能群：平均 6.1 歳)、アレルギー疾患で、卵アレルギーの既往がない患児 6 例(非卵アレルギー群：平均 5.5 歳) およびアレルギー疾患、すべてのアレルギーのいずれもない 3 例(対照：平均 3.0 歳) を対象とした。

## 2. 方法

上記対象から得た血清中の卵白および 4 種のコンポーネントに対する特異 IgE 抗体、特異 IgA 抗体および特異 IgG4 抗体を ImmunoCAP (Phadia AB、Uppsala、Sweden) を用いて測定した。なお、統計的解析法は Mann-Whitney 法を用いて検定を行い、 $P<0.05$  を有意差有り と判定した。

## C. 研究結果

### 1. 特異 IgE 抗体陽性コンポーネント数

各コンポーネントに対する特異 IgE 抗体陽性数は、卵アレルギー群で 3.8 個、卵摂取可能群で 2.1 個、非卵アレルギー群で 1.0 および対照で 0.3 個であった。

### 2. コンポーネント特異 IgA 抗体価

データは示さないが、卵白および各コンポーネントに対する特異 IgA 抗体が検出された例はほとんどなかった。

### 3. コンポーネント特異 IgE 抗体価

Lys を除いて、卵アレルギー群の卵白コンポーネントに対する特異 IgE 抗体価は、他の群に比較して高値を示した(図 1.~5.)。

### 4. コンポーネント特異 IgG4 抗体価

種々のコンポーネントに対する特異 IgG4 抗体価は、卵摂取可能群および非卵アレルギー群において、卵アレルギー群および対照群に比較して高値を示す傾向が認められた。とくに、卵摂取可能群の 4 例および非卵アレルギー群の 1 例では、少なくと

も 1 個以上のコンポーネントに対する特異 IgG4 抗体が、測定範囲 ( $>30\text{mgA/L}$ ) を超える高値であった(図 1.~5.)。

## 5. 卵アレルギー児への急速 SOTI 実施例

急速 SOTI 実施前、開始後 7 日および終了時の各コンポーネントに対する特異抗体価の推移を検討した(図 6.)。

特異 IgE 抗体および特異 IgA 抗体価は、この期間では変動は認められなかったが、特異 IgG4 抗体価は、終了時に Lys を除いて、いずれのコンポーネントにおいても増加した。

## D. 考察

卵アレルギー群において、1 例をのぞいて種々の卵白コンポーネントに対する特異 IgE 抗体は陽性を示し、とくに、OA および OM に対する抗体価が高く、これら 2 種のコンポーネントが主要な感作コンポーネントであった。また、卵摂取可能群と比較して各コンポーネントに対する特異 IgE 抗体価は高値を示した。

卵アレルギーにおいて、卵アレルギーが持続する例は、OM に対する特異 IgE 抗体が耐性獲得例と比較して有意に高値を示し、OA では両群間で特異 IgE 抗体価に差を認めなかったと報告 (Bernhisel et al. *J Allergy Clin Immunol* 1994)、また、卵白に対する特異 IgE 抗体価が高い例では耐性獲得に要する期間が長いという報告がある (Tomicic et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2008)。今回の結果においても既報と同様な結果であったが、コンポーネントによる卵アレルギー群と卵摂取可能群の鑑別における差異は認められなかった。

一方、卵摂取可能群および非卵アレルギー

一群において、各コンポーネントに対する特異 IgG4 抗体価は卵アレルギー群および対照群に比較して高値を示した。また、1例であるが、急速 SOTI 終了時に Lys を除くすべてのコンポーネントに対する特異 IgG4 抗体が検出されるようになった。

食物アレルギーにおいて、特異 IgG4 抗体は、食物アレルギー持続例に比較して耐性獲得例において高値を示し、経口免疫療法実施中に上昇することが知られ、今回の結果と一致した。

さらに、非卵アレルギー群においても卵アレルギー群および対照群に比較して高値を示したことから、アレルギー素因を持つ児において、経口的なアレルゲン刺激により特異 IgG4 抗体が産生される可能性も示唆された。

#### E. 結論

今回の成績から、卵白コンポーネントに対する特異 IgE 抗体および特異 IgG4 抗体の測定は、急速 SOTI による耐性化機序の解明ならびに本治療の導入すべき患児の選択にも役立つと考えられ、今後、症例数を増やして検討を継続する予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

未発表成績。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

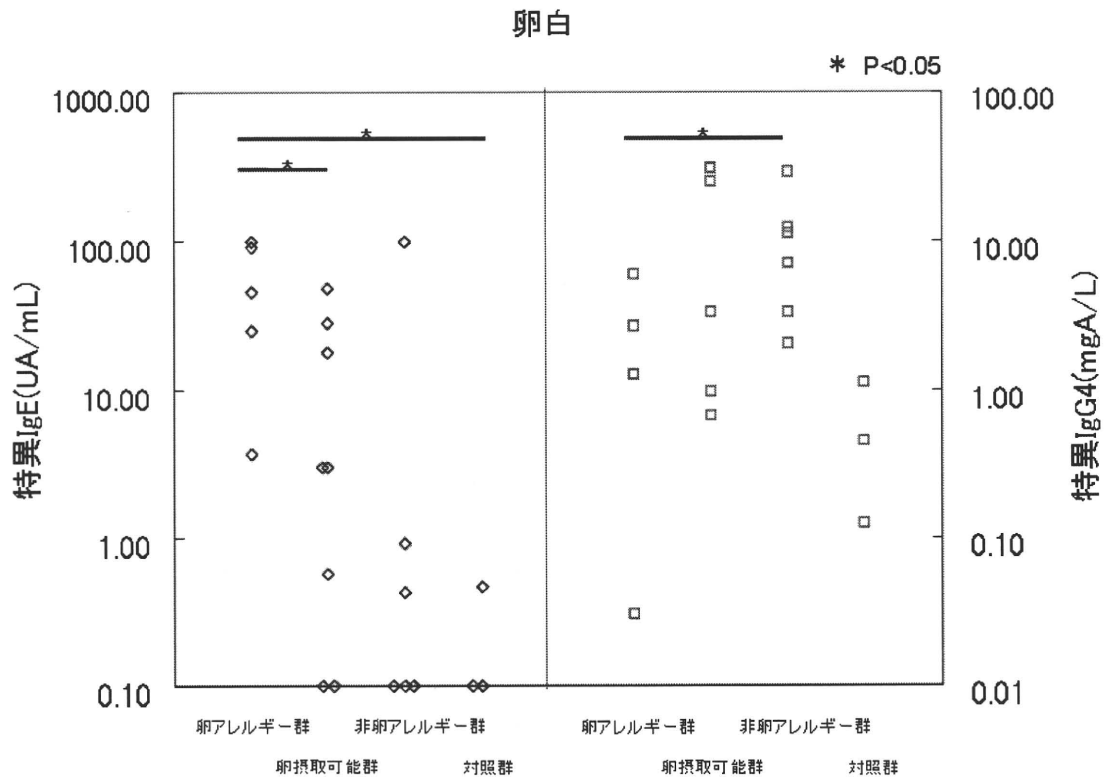


図1 卵白に対する抗体価比較

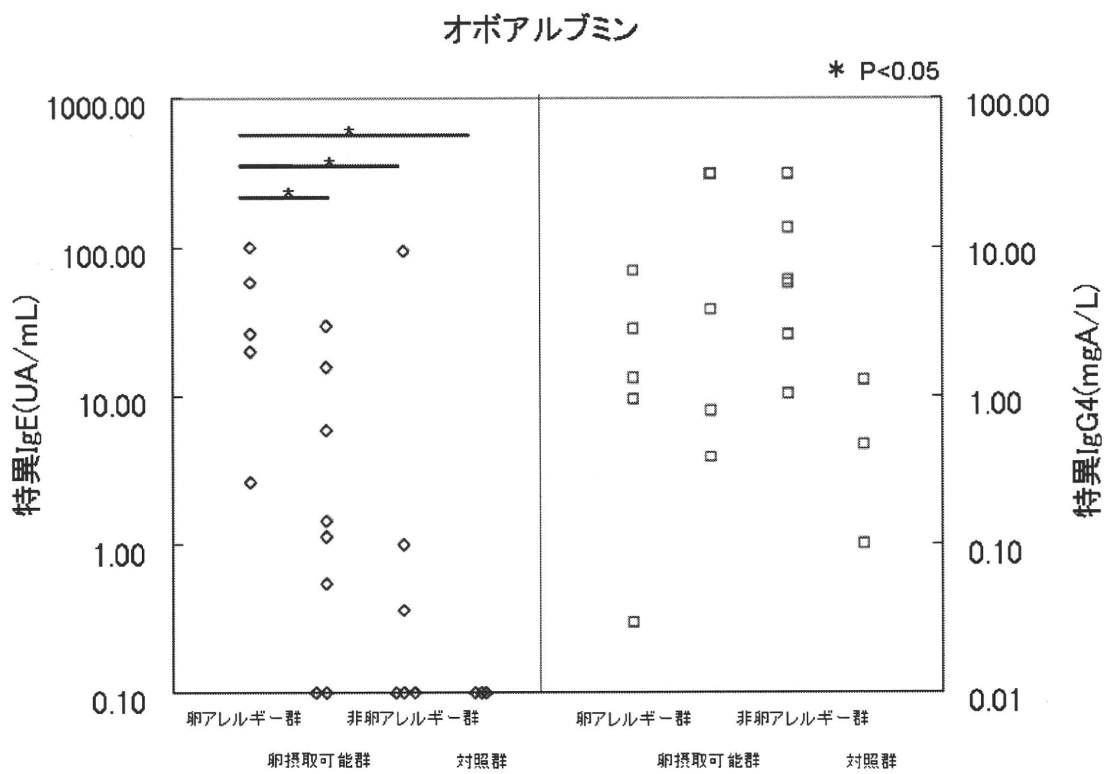


図2 OAに対する抗体価比較



オボムコイド

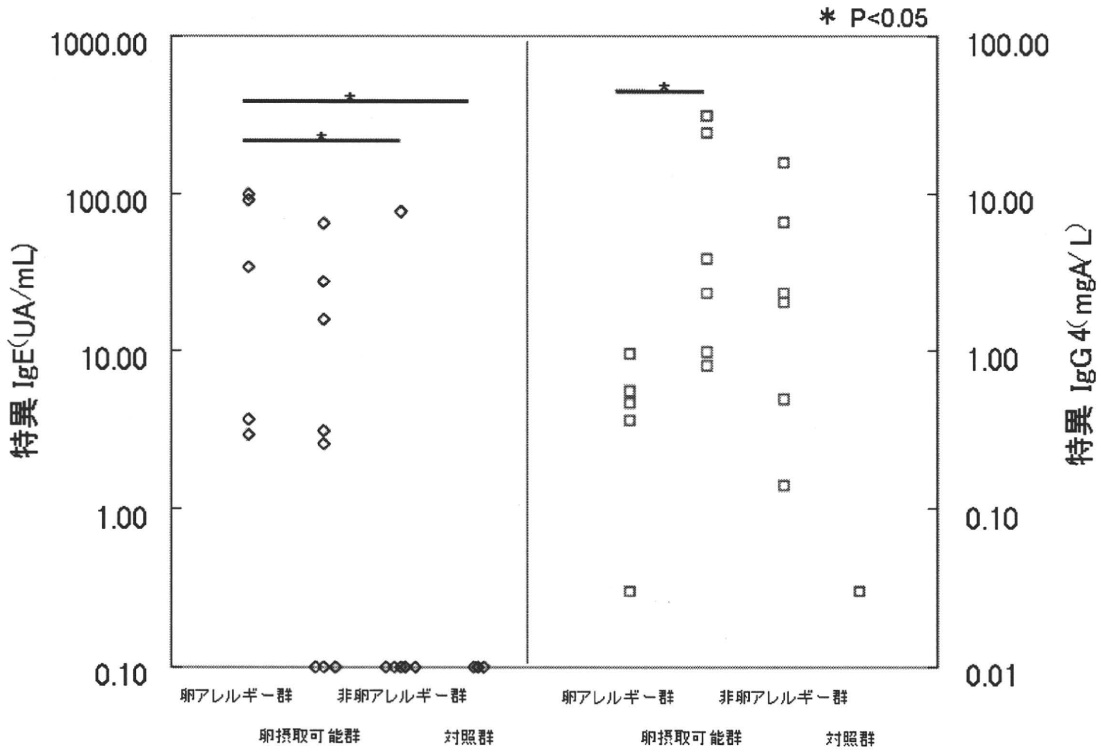


図3 OM に対する抗体価比較

コンアルブミン

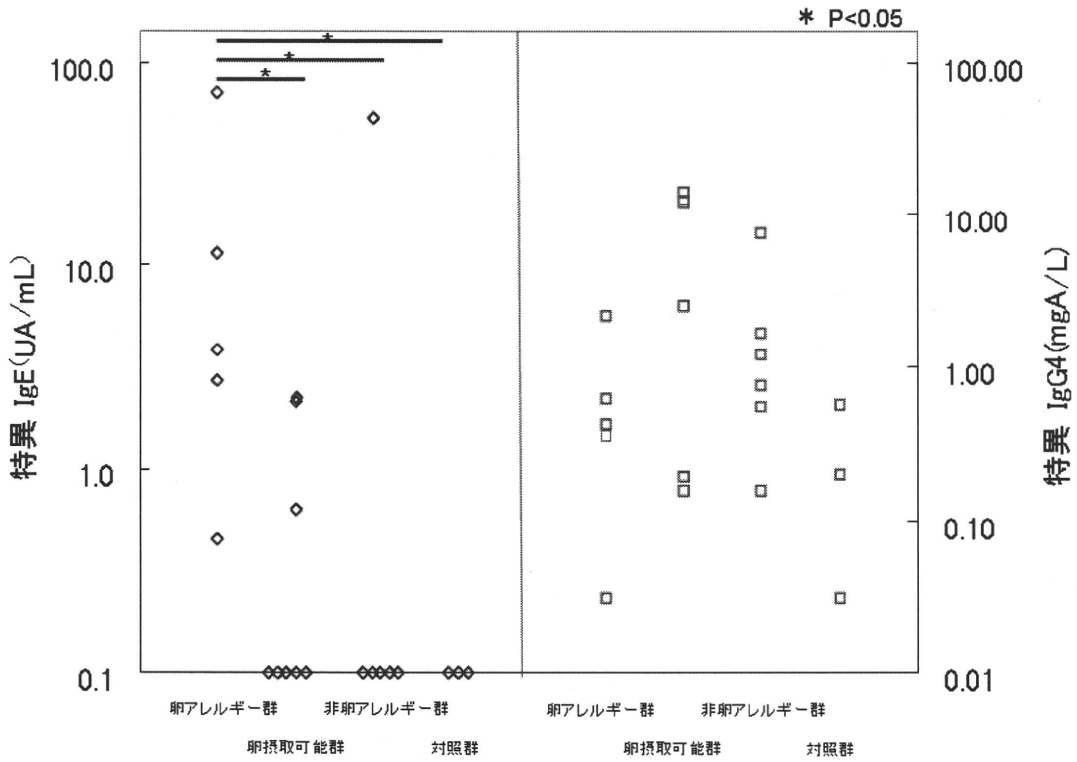


図4 CA に対する抗体価比較

リゾチーム

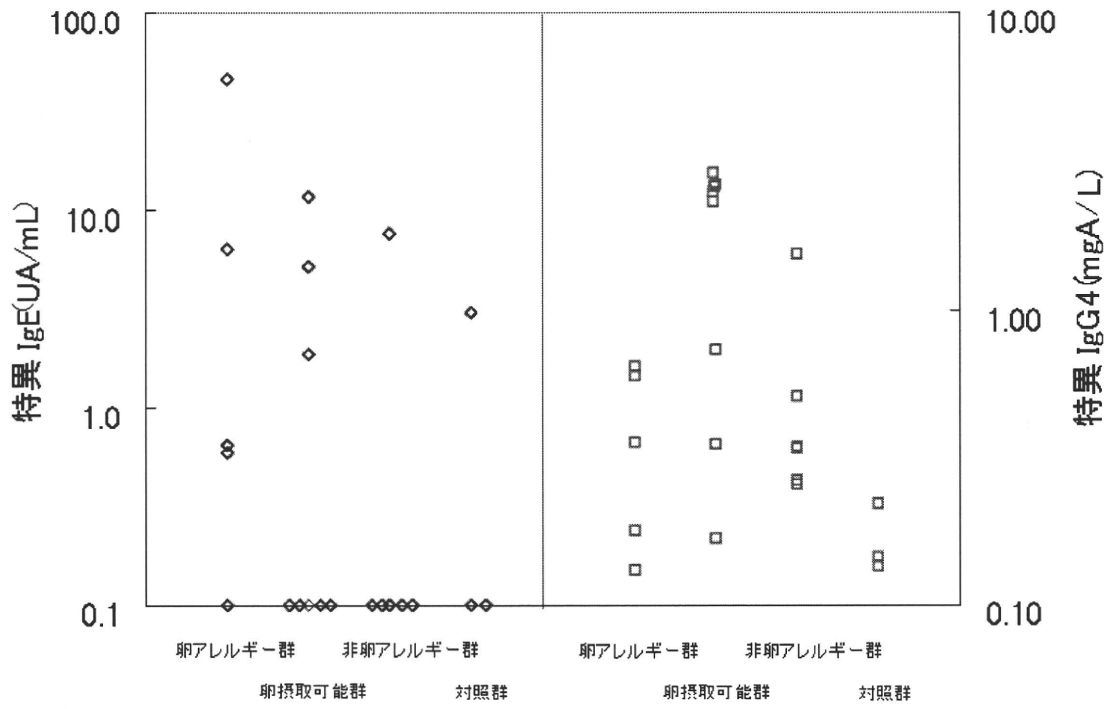


図5 Lys に対する抗体価比較

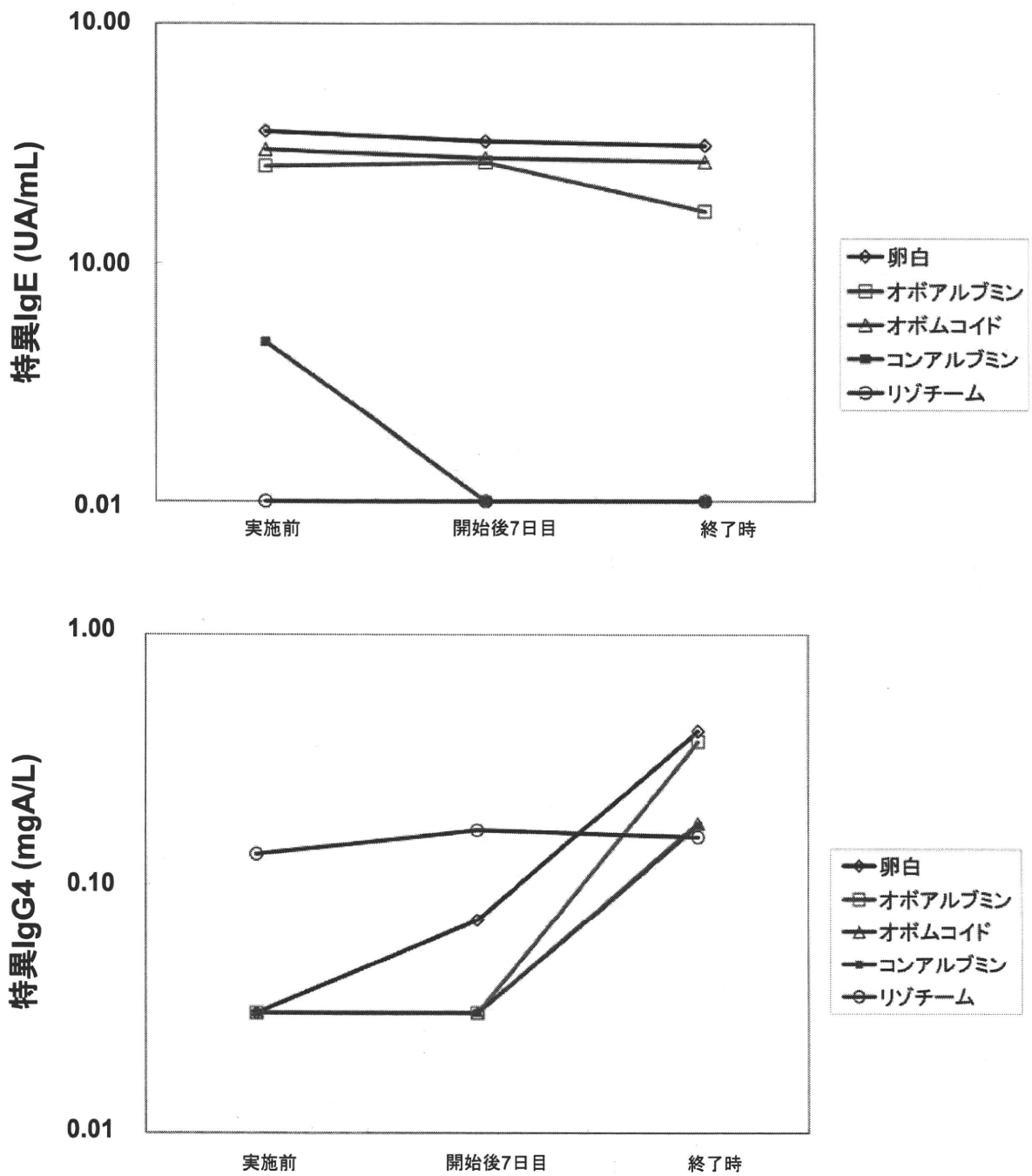


図6 卵アレルギー児の急速 SOTI による特異 IgE・特異 IgG4 抗体価の変動

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）総括研究報告書  
厚生労働科学研究費補助金（食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究）分担研究報告書

（分担研究課題名）Component Resolved Diagnostics (CRD)によるピーナッツアレルギー患児の検討

研究分担者 北林 耐 （所属）山王病院小児科、国際医療福祉大学臨床医学研究センター

#### 研究要旨

ピーナッツアレルギーをもつ患児を対象に、Component Resolved Diagnostics (CRD) を用いてその感作状況を検討した。対象はピーナッツアレルギー患児 10 名（男 6 名、女 4 名、年齢 1 歳 10 ヶ月～15 歳 11 ヶ月）で、通常の IgE CAP RAST の他に、シラカンバ、ピーナッツ、ヘーゼルナッツ、大豆のアレルゲンコンポーネントである Bet v 1 (PR-10)、Ara h 1 (7S グロブリン)、Ara h 2 (コングルチン)、Ara h 3 (11S グロブリン)、Ara h 8 (PR-10)、Ara h 9 (LTP)、Cor a 1 (PR-10)、Cor a 8 (LTP)、Gly m 4 (PR-10) を検査し解析を行った。10 名中 6 例はピーナッツアレルギーのアレルゲンコンポーネントである Ara h 2 を中心に Ara h 1、Ara h 3 といった貯蔵蛋白質が陽性を示したが、2 例は Ara h 2 に陽性反応を示したものの Bet v 1、Ara h 8、Cor a 1、Gly m 4 といった PR-10 蛋白質が強陽性を示した。またそのうちの 1 例は Ara h 9、Cor a 8 といった Lipid Transfer Protein (LTP) にも陽性を示した。残りの 2 例のうち 1 例は Ara h 8、Cor a 1 といった PR-10 蛋白質のみ陽性を示し、1 例は Ara h 9、Cor a 8 といった LTP のみ陽性を示した。Ara h 2 が陽性を示した 6 例では 3 例がアナフィラキシーを示したが、PR-10 蛋白質陽性の 1 例においてもアナフィラキシー症状を認めた。今回行った検討ではピーナッツアレルギー患児の 60% は Ara h 2 を中心に Ara h 1、Ara h 3 といった貯蔵蛋白質が陽性を示す即時型アレルギー反応のタイプだったが、3 例はピーナッツ以外のシラカンバ、ヘーゼルナッツ、大豆などの PR-10 蛋白にも陽性反応を示しており、臨床症状からみて口腔アレルギー症候群と考えられた。残りの 1 例は Ara h 9、Cor a 8 といった LTP 蛋白のみが陽性を示していた。Ara h 9 は地中海地方のピーナッツアレルギーの主抗原とされ、モモの LTP 蛋白である Pru p 3 よりは少ないが好塩基球からのヒスタミン遊離を引き起こしやすいことが知られており、本症例も臨床症状から口腔アレルギー症候群と考えられた。アレルゲンコンポーネントを調べてみると、ピーナッツアレルギーには複数の感作パターンが存在することが判明した。アナフィラキシーに関しては Ara h 2 陽性例に多く認められたが、PR-10 蛋白質陽性の口腔アレルギー症候群でも認められており注意が必要と考えられた。

#### A. 研究目的

急速経口免疫療法を実施するにあたり、対象となる疾患を持つ患児の実態を把握することは対象患児を決定する上で重要である。今回我々はピーナッツアレルギーをもつ患児に対しても急速経口免疫療法を実施する予定であり、Component Resolved Diagnostics (CRD) を用いてその感作状況を検討することにした。

#### B. 研究方法

昭和大学病院小児科を受診したピーナッツアレルギーの患児 10 名（男 6 名、女 4 名、年齢 1 歳 10 ヶ月～15 歳 11 ヶ月）に対し、通常の IgE CAP RAST の他に、シラカンバ、ピーナッツ、ヘーゼルナッツ、大豆のアレルゲンコンポーネントである

Bet v 1 (PR-10)、Ara h 1 (7S グロブリン)、Ara h 2 (コングルチン)、Ara h 3 (11S グロブリン)、Ara h 8 (PR-10)、Ara h 9 (LTP)、Cor a 1 (PR-10)、Cor a 8 (LTP)、Gly m 4 (PR-10) を検査し解析を行った。

#### C. 研究結果

10 名中 6 例はピーナッツアレルギーのアレルゲンコンポーネントである Ara h 2 を中心に Ara h 1、Ara h 3 といった貯蔵蛋白質が陽性を示したが、2 例は Ara h 2 に陽性反応を示したものの Bet v 1、Ara h 8、Cor a 1、Gly m 4 といった PR-10 蛋白質が強陽性を示した。またそのうちの 1 例は Ara h 9、Cor a 8 といった Lipid Transfer Protein (LTP) にも陽性を示した。残りの 2 例のうち 1 例は Ara h 8、Cor a 1 といった PR-10 蛋白質のみ陽性を示し、

1例はAra h 9、Cor a 8といったLTPのみ陽性を示した。Ara h 2が陽性を示した6例では3例がアナフィラキシーを示したが、PR-10蛋白質陽性の1例においてもアナフィラキシー症状を認めた。

#### D. 考察

ピーナッツアレルギーはソバアレルギーなどとともに、従来からアナフィラキシー症状が起りやすく、治りにくい食物アレルギーの代表的なものとされてきた。治療法に関しても確立されたものはなく、経口免疫療法においても緩徐なものかよいのか急速なものか意見の分かれるところであり、中には経口免疫療法自体まだ時期尚早という意見さえもある。Ara h 2がピーナッツアレルギーの臨床症状とよく相関するとの報告や、Ara h 1、Ara h 2、Ara h 3が陽性な症例はAra h 8が陽性なものに比べ重症度が重いといった報告もある。今回我々が行った検討ではピーナッツアレルギー患児の60%はAra h 2を中心にAra h 1、Ara h 3といった貯蔵蛋白質が陽性を示す即時型アレルギー反応のタイプだったが、3例はピーナッツ以外のシラカンバ、ヘーゼルナッツ、大豆などのPR-10蛋白質にも陽性反応を示しており、臨床症状からみて口腔アレルギー症候群と考えられた。残りの1例はAra h 9、Cor a 8といったLTP蛋白質のみが陽性を示していた。Ara h 9は地中海地方のピーナッツアレルギーの主抗原とされ、モモのLTP蛋白質であるPru p 3よりは少ないが好塩基球からのヒスタミン遊離を引き起こしやすいことが知られており、本症例も臨床症状から口腔アレルギー症候群と考えられた。確かにAra h 2陽性症例にアナフィラキシーを起こす症例を多く認めたが、口腔アレルギー症候群の症例の中にもアナフィラキシーを起こすものがあり注意が必要と思われる。

今回調べただけでもピーナッツアレルギーには3タイプの感作パターンがあり、今後急速経口免疫療法を行うにあたってどのような症例に対して行うのか、またどのような症例に対して急速経口免疫療法が有効であるのか、検討する必要があるように思われた。

#### E. 結論

アレルゲンコンポーネントを調べてみると、ピーナッツアレルギーには複数のタイプが存在することが判明した。アナフィラキシーに関しては

Ara h 2陽性例に多く認められたが、PR-10蛋白質陽性の口腔アレルギー症候群でも認められており注意が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

Ⅲ. 食物アレルギーにおける急速経口免疫療法  
多施設共同ランダム化比較試験

研究実施計画書

# 食物アレルギーにおける急速経口免疫療法 多施設共同ランダム化比較試験 研究実施計画書

平成22年度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

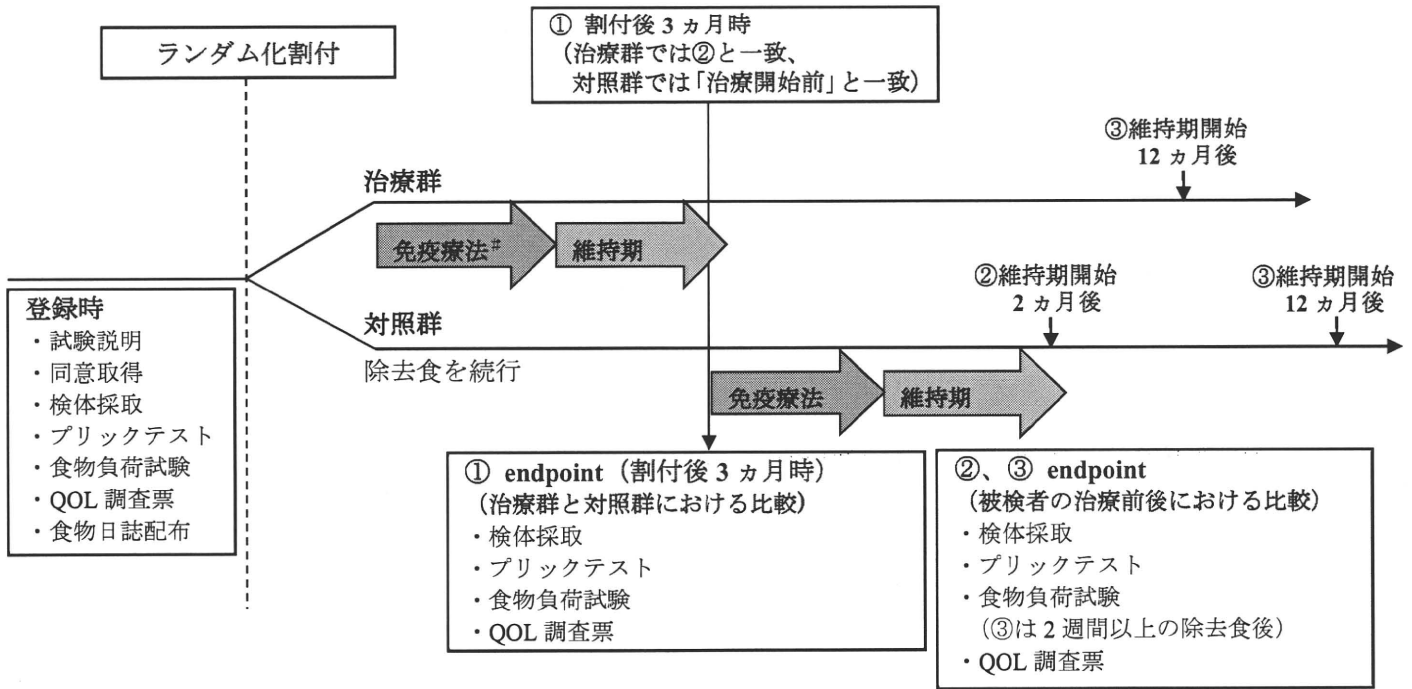
食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究

研究代表者	： 東京家政大学家政学部 児童学科	岩田 力
研究事務局	： 東京大学医学部 小児科	伊藤 直香
臨床研究実施施設	： 千葉大学医学部 小児科	下条 直樹
	群馬大学医学部 小児科	荒川 浩一
	獨協医科大学医学部 小児科	吉原 重美
	昭和大学医学部 小児科	北林 耐
	東京大学医学部 小児科	五十嵐 隆
	富山大学医学部 小児科	足立 雄一
	国立病院機構 三重病院 臨床研究部	藤澤 隆夫
	大阪府立呼吸器アレルギー医療センター 小児科	亀田 誠
	あいち小児保健医療総合センター アレルギー科	伊藤 浩明
研究協力機関	： 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター	竹森 利忠
	成育医療センター研究所 免疫アレルギー研究部	斎藤 博久
	徳島大学 疾患酵素学研究センター	木戸 博
統計解析・割付担当・データセンター	： NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) (理事長；東京大学大学院医学系研究科 大橋 靖雄) 電話：03-5297-6258 FAX:03-5297-6259	

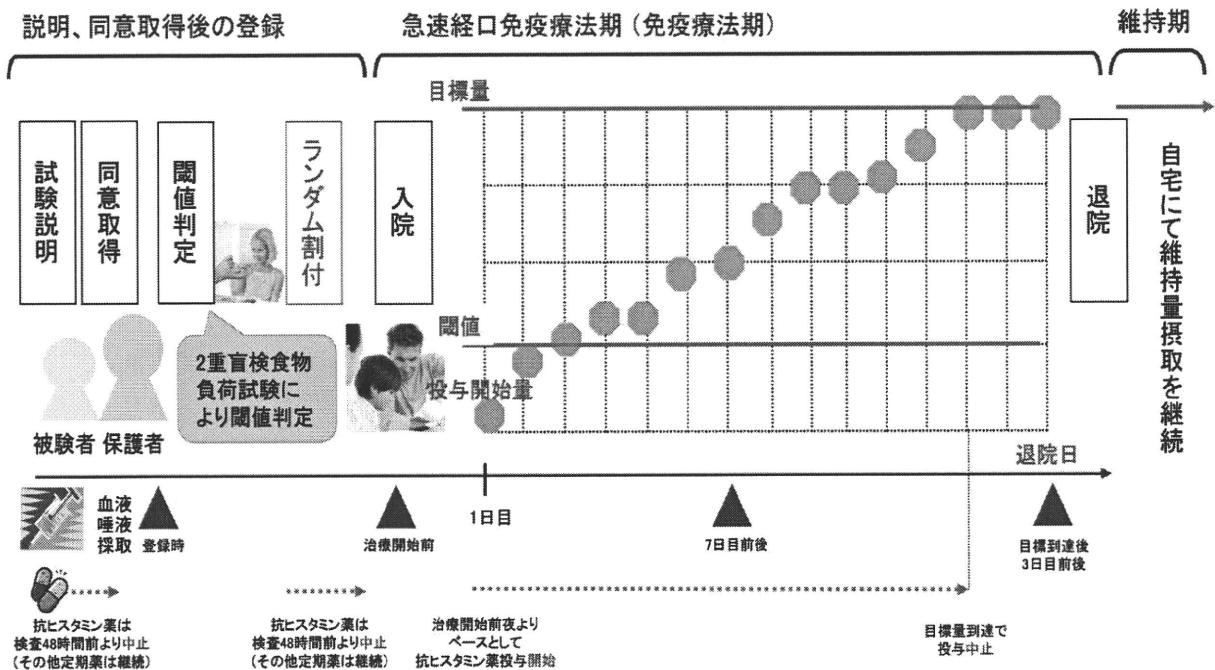
【概要】

食物アレルギーにおける急速経口免疫療法 多施設共同ランダム化比較試験

シエマ：



#免疫療法；急速経口免疫療法（約3～4週間の入院加療）。退院後は維持期に移行し、維持期開始12ヵ月後まで評価を行う。  
治療群は原則として登録時より4週間以内、対照群は原則として①endpointより4週間以内に免疫療法を開始する。  
免疫療法の開始が上記規定より4週間を超えて遅れた場合には、別途、治療開始前の検査の実施が必要となる。  
なお、対照群の場合、①endpointは、割付後3ヵ月の時点以後4週間の期間内に評価を行う。





スケジュール：

項目	登録時	治療 開始前#	免疫療法期		維持期**				
	登録時	-4~0週	7日目 前後	終了時*	4週	2ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	1年以降
受診 (括弧内は対照群)	1, 2	(3, 4)			3 (5)	4, 5 (6, 7)	6 (8)	7, 8, 9 (9, 10, 11)	随時
入院			●	●					
同意取得	●								
被験者背景の確認	●								
エピペンの提供		●					●		
食物日誌の配布・確認	●	●#	●	●	●	●	●	●	必要時
自他覚症状の確認	●	●#	●	●	●	●	●	●	必要時
有害事象の確認	●	●#	●	●	●	●	●	●	必要時
QOL 調査票	●	●#				●		●	
食物負荷試験 <sup>§</sup>	●	対照群のみ ①endpoint ● ●#				●		除去食後 ●	必要時
採血 <sup>§</sup>	●	対照群のみ ①endpoint ● ●#	●	●		●		●	必要時
唾液採取	●	●#		●		●		●	必要時
プリックテスト	●	●#		●		●		●	必要時
便採取(千葉大学関連のみ)	○	○#		○		○		○	必要時

#治療群では、原則として登録時より4週間以内に免疫療法を開始する。この場合は「登録時」検査が治療開始前検査と一致し、治療開始前検査は不要となる。対照群では、原則として①endpointより4週間以内に免疫療法を開始する。この場合は「①endpoint」の検査が治療開始前検査と一致し、治療前検査は不要となる。

免疫療法の開始が上記規定より4週間を超えて遅れた場合は、別途治療開始前検査（検体採取、プリックテスト、食物負荷試験）が必要となり、検査施行後より免疫療法を開始する。

\*免疫療法期終了時の検査日程は、目標量到達後3日目前後より2週間以内となるように検査日程を設定する。

\*\*維持期の定期受診・検査日程は、維持開始日（退院日）からみた期間で設定する。可能な限り、決められた期間の前後2週間以内となるように定期受診・検査日程を設定する。

§食物負荷試験/採血が上記実施スケジュール通りに行われた場合に（上記赤丸（●）の既定検査）、負担軽減費として被験者に謝金をお支払いする。（既定の検査1つにつき7,000円、維持期12ヵ月後に行われる除去食後の食物負荷試験のみ14,000円。治療群の方は最大49,000円、対照群の方は最大63,000円。）

研究の目的	<p>食物アレルギーを持つ小児に対し、</p> <p>1) 本経口免疫療法の安全性・有効性の評価を行うこと</p> <p>2) 本療法中における臨床検体を確保し、本療法における治癒メカニズムの解明や、耐性獲得の指標となる新規免疫学的マーカーの開発、本療法の適応基準の確立を目指した臨床検体解析を行うことを目的とする。</p>	
対象	選択基準	<p>1) 同意取得時に5歳以上15歳以下である小児の男女。</p> <p>2) 鶏卵・牛乳・ピーナツのいずれかの食物アレルギーを持つ者。</p> <p>3) 食物アレルギーの寛解傾向がない者。</p> <p>4) アレルギー症状誘発閾値が、卵白換算4g以下、牛乳10ml以下、ピーナツ700mg以下の者。</p> <p>5) 医師・看護師などとの意思疎通が可能で入院・通院治療が可能な者</p> <p>6) 法的保護者の同意を得られ、かつ、本人の意思確認をできた者。</p> <p>7) 救急時に受診可能な医療機関が確認されている者。</p>
	除外基準	<p>1) 牛乳、ピーナツいずれかに対する治療を希望する者で、かつ、大豆アレルギーがある者（プラセボ食品に大豆を含むため）。</p> <p>2) 急速経口免疫療法の既往がある者。</p> <p>3) 今回の対象食品の摂取状況が直近の3ヵ月間に変化している者。</p> <p>4) 心疾患、肝疾患、腎疾患などの既往歴があり、現在治療中の者。</p> <p>5) 気管支喘息、アトピー性皮膚炎があり、現在コントロール不良の者。</p> <p>6) HIV、HBV、HCV等の重篤な感染症が疑われる者。</p> <p>7) その他、施設責任医師または研究担当医師が不適格と判断した者。</p>
研究デザイン	研究の種類	介入試験
	基本デザイン	<p>ランダム化割り付けによる <b>delayed control trial</b> を行う。</p> <p>対照群は3ヵ月間の原因食品除去後、本経口免疫療法を施行する。</p>
試験治療	方法	<p>登録された患者に対し、ランダム化割り付け結果に従い、治療群または対照群（除去食群）の治療を行う。対照群は割り付けより3ヵ月後から本経口免疫療法を行う。</p>
	使用食品と目標量	<p>使用食品は鶏卵、牛乳、ピーナツとする。急速経口免疫療法（免疫療法）期には、入院し、各患者の該当する食物アレルギー原因食物を、以下を目標量として順次増量しながら摂取する。</p> <p>目標量に到達した場合、または免疫療法の中止基準に該当した場合、免疫療法は中止、退院とし、自宅での維持期に移行する。</p> <p>1) 鶏卵：通常摂取量 <b>60g</b>（鶏卵Mサイズ1個分に相当）を目標とする。</p> <p>2) 牛乳：通常摂取量 <b>200ml</b> を目標とする。</p> <p>3) ピーナツ： <b>10粒</b>（約 <b>7g</b>）を目標とする。</p>

臨床研究実施 予定期間と 目標症例数	実施予定期間	2010年4月～2013年3月（3年間）
	目標症例数	中間解析を行い、必要症例数を見直す adaptive design（適応的デザイン）を用いる。目安としては以下を設定し、以下の半数を超えた時点で中間解析を行う。 1) 2) 鶏卵、牛乳；各群 20 症例、各食品それぞれにつき計 40 症例。 3) ピーナツ；各群 15 症例、計 30 症例。 ⇒全 110 症例
評価項目	エンドポイントは、以下とする。食物負荷試験における症状誘発閾値を治療開始前と比較し評価する。 ① 治療群と対照群における比較を行う治療効果判定： ①endpoint；割付後3ヵ月時に行う食物負荷試験における症状誘発閾値 ②、③ 各被検者における治療前と治療後の比較を行う治療効果判定： ②endpoint；維持期開始時点から2ヵ月後における食物負荷試験における症状誘発閾値 ③endpoint；維持期開始時点から12ヵ月後における食物負荷試験における症状誘発閾値（③では、この時点より2週間以上のアレルギー原因食物除去後に食物負荷試験を行う。）	
	主要評価項目	上記①とする。本治療法の有効性判定は、割付後3ヵ月の時点での治療群と対照群での食物負荷試験における症状誘発閾値を登録時点と比較し、評価する（シェーマにて①endpoint）。
	副次評価項目	1) 上記②、③とする。各被検者において、各時点の食物負荷試験における症状誘発閾値を治療開始前と比較し評価する（シェーマにて②、③endpoint）。 2) 全経過中における有害事象を解析する。 3) 登録時、治療開始前、免疫療法期、維持期に、静脈血および唾液等の検体を採取・保存・解析し、皮膚プリック検査を行う。これらの検体を用いて総IgE、特異的IgE、総IgA、特異的IgA、総IgG、特異的IgG抗体価およびその分画、好塩基球解析、T細胞マイクロアレイ、特異的リンパ球の反応性検査等を行い、登録時データと比較する。 4) 登録時、治療開始前、維持期2ヵ月後、12ヵ月後の時点でQOL調査票を用いた評価を行い、そのスコア変化を解析する。
	安全性評価項目	全経過中における有害事象を解析し評価する。
問い合わせ先	適応基準等、 臨床的判断を要するもの	研究事務局（22.2 研究事務局）
	登録手順、経過記録用紙記入等	データセンター（10 データ収集、報告書類の提出）
	有害事象報告	データセンター（10 データ収集、報告書類の提出）

## 目次

【概要】 .....	42
1 研究の背景・意義と医学社会への貢献の予測 .....	48
2 研究の目的 .....	49
3 臨床研究実施期間と目標症例数 .....	49
4 デザインの設定根拠 .....	50
5 研究参加者に予想される利益と不利益 .....	50
6 対象 .....	50
6.1 選択基準 .....	50
6.2 除外基準 .....	51
7 研究計画 .....	52
7.1 研究のアウトライン .....	52
7.2 試験治療期間と追跡期間 .....	54
7.3 登録 .....	54
7.4 ランダム化割付 .....	55
7.5 エピペン .....	55
7.6 2重盲検食物負荷試験（DBPCFC） .....	55
7.7 検体採取 .....	57
7.8 皮膚プリックテスト .....	58
7.9 試験治療 .....	58
7.10 治療中の有害事象に対する処置および治療再開量基準・方法 .....	60
7.11 併用薬と併用禁止薬 .....	61
7.12 中止基準 .....	61
7.13 摂取指導と摂取記録及び QOL 調査票 .....	61
8 評価項目・臨床検査・評価スケジュール .....	62
8.1 登録時の確認事項と検査、評価項目 .....	63
8.2 各 ENDPOINT での確認事項と検査、評価項目 .....	63
8.3 追跡期間中の調査 .....	63
9 有害事象発生時の取扱いと報告、評価 .....	64
10 データ収集、報告書類の提出 .....	65
11 統計解析 .....	65
11.1 目標症例数と設定根拠 .....	65
11.2 主要評価項目 .....	66
11.3 副次評価項目 .....	66
11.4 安全性の解析 .....	66