

201126005A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 海老澤 元宏

平成24(2012)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

— 1. 急速経口免疫療法の有効性と問題点の検討 —.....7

— 2. 急速経口免疫（減感作）療法の作用機序の解明 —.....11

— 3. 経口免疫（減感作）療法実態調査・食物負荷試験実態調査・食物負荷試験ネットワーク研究 —13

海老澤 元宏

2. 食物アレルギーに対する経口減感作療法の作用機序の検討

松本 健治.....17

3. 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.....20

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.....25

5. 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.....28

6. 低アレルゲン化食品を用いた免疫療法の開発

宇理須 厚雄.....30

7. 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.....33

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.....36

9. 新生児ミルクアレルギーの前方視的検討

板橋 家頭夫.....40

10. 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 浩.....44

11. 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.....48

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3年目にあたる平成23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年度から通算4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等予防・治療研究事業の食物アレルギー関係の研究代表（主任研究）者を務めさせて頂いている。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（経口免疫療法）の開発とその適応を中心テーマとして取り組んできた。経口免疫療法の症例集積も進み原因食物を毎日摂取する経口免疫療法により減感作状態を誘導しアナフィラキシー対策としての有効性が明らかになった。しかし、経口免疫療法による耐性誘導というところまでにはさらに道程も長いことが明らかになった。また、鶏卵・牛乳・小麦・ピーナッツと治療対象を増やして検討してみると抗原毎に経口免疫療法の有効性や副作用発現頻度も異なることも明らかになった。平成23年度には経口免疫療法の我が国における実態調査も施行し、日本小児科学会研修施設513施設中49施設において実施され、合計1400例の症例を集め解析することができた。その解析結果からは経口免疫療法は研究的診療として各施設で行われている状況で、事前の説明・文書同意を取った上で、症状出現時の対策などの安全対策に十分配慮して進めるべきであると考えられた。抗原改変・アレルゲン減弱化した食品を用いた経口免疫療法、食物経口負荷試験後の積極的な食事指導等に関しても各施設においてデータが集まった。また基礎的なメカニズムに関する検討も幅広く行われ新たな知見が報告された。

平成23年度研究報告書を刊行するにあたり、研究分担者・研究協力者の皆様のご尽力に心より感謝する次第である。

平成24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

3年間にわたり食物によるアナフィラキシーを含めた食物アレルギー患者に対して積極的な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3年目の報告書をまとめた。3年間に国立病院機構相模原病院において399症例に対して経口免疫療法(Oral Immunotherapy: OIT)の検討を加えた。最重症のアナフィラキシータイプの鶏卵・牛乳・小麦・ピーナッツアレルギーに対して入院での急速法と外来での緩徐法の組み合わせによるOITの方法を確立し、196例(鶏卵63名、牛乳91名、小麦26名、ピーナッツ16名)に対して実施した。脱落例以外の多くの症例で脱(減)感作状態に誘導可能であったが、1年以上経過した症例の中で2週間完全除去後の確認試験により耐性化を確認できたのは半数に満たなかった。4つの抗原の中で牛乳が最も症状が誘発されやすく、増量困難例・脱落例を多く認めた。脱(減)感作・耐性化の機序としては急速期の尿中ロイコトリエン産生の低下に示された細胞レベルでの脱感作、1ヶ月後から認められる抗原特異的IgG4抗体の上昇、抗原特異的IgE抗体の低下により最終的にマスト細胞・好塩基球自体の反応性が著しく減弱すると考えられた。比較的軽症の鶏卵・牛乳・小麦による即時型食物アレルギー141例を対象に外来での緩徐法によりOITによる効果を無治療群(62例)と比較検討した。4歳以上の症例で長期経過(1~2年)を追跡した111例(OIT群:65例、コントロール群:46例)において検討した。脱落例以外はほぼ脱(減)感作状態に誘導可能で、今回の調査期間内で小麦OITは明らか有用性が認められたが、鶏卵・牛乳においては認めなかった。あいち小児保健医療総合センターでは負荷試験で陽性と判定された患者に対する積極的な食事指導の有用性と問題点が示された。岐阜大学では牛乳アレルギー患者におけるエピトープ改変ミルクを開発しその免疫療法の有効性が示された。藤田保健衛生大学では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免疫療法がプラセボと比較して有用性が示された。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ポゾームの粘膜投与の効果などの検証を継続している。新生児ミルクアレルギー患者に関して標準化された負荷試験による正確な診断に基づいた前方視的な疫学調査開始し、97例の報告があった。抗原負荷試験は52例に対して実施され、23例で陽性症状が認められた。陰性症例では早期に不必要な治療乳を中止できていた。

食物負荷試験ネットワークでのブラインド負荷試験累計数は3113例に到達した。全国の日本小児科学会研修施設513施設中負荷試験を行っている施設は311か所に上っており、実施症例数も少しずつ増加傾向にあった。OITの全国調査も同じ対象に行い、49施設において1400症例が行われ効果を上げていたが、様々な問題点も浮き彫りになった。

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 内科部長
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長
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
梶山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品添加部 部長
大嶋 勇成 福井大学医学部小児科教授
松本 健治 国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部 部長

A. 研究目的

本研究班では下記3課題を中心に食物アレルギー(FA)(発症要因の解明、予防や治療法の開発、社会環境整備)研究の発展に寄与し、国民への正確なFAの情報提供を行うことを目的とした。

■発症要因に関する研究

遺伝子多型に関しては玉利、近藤、疫学調査は海老澤、板橋、今井が分担した。

■積極的な治療方法(経口減感作療法:OIT)の開発研究

安全性の高いOITの開発によりFAの管理は劇的

な変化を遂げ患者の生活の質(QOL)は飛躍的に改善する。基礎分野(穂山、大嶋)、臨床分野(海老澤、近藤、宇理須、伊藤浩明)で研究を行った。

■食物アレルギーの管理と患者の QOL 向上に寄与する研究

加工食品中の原因抗原量と耐性化の研究を伊藤(節)が、FA の耐性化と栄養指導に関する研究を伊藤(浩)が担当した。

B. 研究方法, C. 研究結果, D. 考察

【食物アレルギーの診療の手引き 2011】

3 年間の研究班の成果を”食物アレルギー診療の手引 2011”に反映させ、疫学・診断・治療に関する内容を大幅に改訂した。また、経口免疫療法の全国調査の結果を反映させ経口免疫療法に関する注意喚起を掲載した。

【食物アレルギーの栄養指導の手引き 2011】

食物アレルギーの栄養指導の手引き 2011 を栄養士向けに食物アレルギーの診療の手引 2011 を平易にして付け加え内容を改訂した。

□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)

一1. 急速経口免疫(減感作)療法(ROIT)の治療経過に関する検討一

2012 年 2 月までの OIT 施行患者数は延べ 196 名(鶏卵 63 名、牛乳 91 名、小麦 26 名、ピーナッツ 16 名)であったが、急速法中に 5 名、外来フォロー中に 11 名が治療中止となった。

急速法における中等症以上の症状出現率は、鶏卵 17.6%、牛乳 18.2%、小麦 9.9%、ピーナッツ 2.9%であった。アドレナリン投与率は、鶏卵 1.7%、牛乳 1.5%、小麦 0%、ピーナッツ 0.5%であった。また、退院時に目標量が摂取可能であったのは、鶏卵 78.0%、牛乳 72.2%、小麦 87.5%、ピーナッツ 60.0%であった。外来フォロー中の中等症以上の症状出現率は、鶏卵 1.5%、牛乳 2.5%、小麦 1.5%、ピーナッツ 0%であった。アドレナリン投与率は、鶏卵 0.02%、牛乳 0.1%、小麦 0%、ピーナッツ 0%であった。治療開始 1 年後の目標量維持率は、鶏卵 95.8%、牛乳 64.1%、小麦 100%、ピーナッツ 100%であったが、確認試験による耐性獲得率は、鶏卵 37.5%、牛乳 10.3%、小麦 50.0%、ピーナッツ 50.0%にとどまった。また、1 名が鶏卵の OIT 中に好酸球性胃腸炎を発症し治療を中止した。

遷延する重症食物アレルギー児に対する OIT は、多くの症例で減感作状態へ誘導可能であり、An

対策の観点からは有効な治療と考えられた。一方で、治療中に強い全身症状が誘発されることがあるため、各自にあったプロトコール作成が求められるが、現在のところ治療反応性の予見因子は不明である。OIT 開始 1 年後の耐性獲得率は抗原間に差があり、ピーナッツ、小麦が比較的良好で、牛乳は不良であった。脱(減)感作状態(食べていけば症状が出ない状態)にある患者の管理を慎重に行っていく必要がある。

一2. 急速経口免疫(減感作)療法の作用機序の解明一

食物アナフィラキシー(An)患者への経口免疫(減感作)療法(OIT)の作用機序を解明することを目的として、OIT を施行した患者を対象に、皮膚テスト(SPT)、末梢血好酸球数、血清総 IgE 値、抗原特異的 IgE 値、IgG、IgG4 値、末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験(HRT)、好塩基球 CD203c 発現量の測定を経時的に行った。

2012 年 3 月までの OIT 施行患者数は計 203 名(鶏卵 65 名、牛乳 93 名、小麦 30 名、ピーナッツ 15 名)であった。鶏卵・牛乳 44 名では、急速期の尿中 LTE4 を測定し、急速期では抗原摂取後 2-3 時間で尿中 LTE4 が上昇し、日内最大値は治療開始 3 日目で抑制されていた。急速期に一気に目標量まで到達できる例では増量困難例と比べ、治療 3、5 日目の尿中 LTE4 値が低値であった。OIT 開始後 2 年以上経過した鶏卵 15 名、牛乳 26 名、1 年以上経過した小麦 11 名について免疫学的パラメーターの変化を解析した。SPT の膨疹径は OIT 開始後半年で約 60%に抑制され、抗原特異的 IgE 値は開始 1 年後には約 1/3 に、2 年後には約 1/4 に低下した。一方、抗原特異的 IgG4 値は急速期終了時から上昇し、1 年後には卵白では約 20 倍、カゼインでは約 5 倍、小麦では約 8 倍に上昇した。抗原刺激による CD203c 発現量は卵白・牛乳刺激とともに 0.1、1、10ng/ml で 1 ヶ月後に有意に低下したが、%HR は有意な変化を認めなかった。治療予測因子として Responder 群(1 年以内に減感作状態到達 or 耐性獲得)では partial responder 群(目標量未到達)と比べ、牛乳では治療開始前の抗原特異的 IgE 値が有意に低く、鶏卵では治療 1 ヶ月後の CD203c 発現量が強く抑制されていた。

OIT による免疫学的な変化は、急速期には局所のマスト細胞や末梢血好塩基球の活性化が抑制され、治療の継続とともに抗原特異的 IgE 値の低下(中には一過性の上昇を伴うこともある)、抗原特異的 IgG4 値の上昇が誘導される。これらの

変化が減感作状態を維持し、一部の例では耐性獲得を誘導すると考えられた。抗原特異的 IgG4 値の耐性獲得維持への関与については現時点では不明である。

－ 3. OIT 実態調査・食物負荷試験実態調査・食物負荷試験ネットワーク研究－

OIT の方法および実施状況について全国実施状況を調査し、食物アレルギーに対する OIT が広く実施されていることが明らかになった。OIT を行っている施設は約 50 施設あり、症例数は約 1400 例であった。OIT は症状誘発の可能から文書同意や倫理委員会の承認が必要であり、安全対策を十分に行う必要があると考える。即時型症状以外の副作用の報告もあり注意が必要である。今後、有効性・安全性を正しく評価し将来の治療手技として確立するためにも OIT は食物経口負荷試験等の食物アレルギー診療に習熟した専門医が十分な安全対策を施して臨床研究として進めていくべきである。

全国 513 か所の日本小児科学会研修施設を対象に、H20・21 年度に引き続き H22 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、425 施設より回答を得た（回収率 82.8%）。その結果、回答施設の 7 割以上の 311 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。

食物負荷試験ネットワーク研究は 11 年目を迎え、今回 223 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（非加熱全卵・加熱全卵・加熱卵白・卵黄）、牛乳、小麦、大豆において累計 3113 例となった。

□食物アレルギーに対する経口減感作療法の作用機序の検討（松本）

OIT の有効性を、治療開始前に見分けるマーカーとなる分子を検索する事を目的として、OIT 施行前に末梢血単核細胞を採取し、抗原特異的に末梢血単核細胞分画に発現する分子群を Microarray を用いて網羅的に検索し、OIT 有効例と無効例の遺伝子発現の差を検討した。その結果、特異抗原刺激によって 2 倍以上遺伝子発現が増加した遺伝子群のうち 18 時間目で著効群でのみ誘導され、無効群では誘導されなかった遺伝子は 298 遺伝子、両群で共通に誘導された遺伝子は 62 遺伝子、無効群でのみ誘導された遺伝子は 146 であった。また、5 日目では著効群でのみ誘導され、無効群では誘導されなかった遺伝子は 139 遺伝子、両群で共通に誘導された遺伝子は 38 遺

伝子、無効群でのみ誘導された遺伝子は 107 であった。今回抽出された遺伝子群の中に経口減感作療法の有効性を事前に予測する事ができるマーカーが含まれている可能性が期待される。

□食物アレルギー患者の管理の改善に関する研究（外来経口免疫療法）（今井）

重篤な症状を誘発されない食物アレルギー児を対象に、対照群を設け OIT の効果を検証することを目的とし、食物経口負荷試験で、重篤でない症状で陽性と判定された鶏卵、牛乳、小麦アレルギー児を対象とした。対象は無作為に抗ヒスタミン薬内服群（AH(+)）と、内服しない群（AH(-)）に分け、さらに OIT を実施しない対照群（Ctrl）を設け経過を追った。OIT は自宅で連日行い、連続 3 日症状を認めないことを条件に漸増した。目標量に達した以降は、同量を連日摂取し、3 ヶ月間誘発症状を認めなかった場合、14 日間完全除去の上、耐性獲得確認の負荷試験（確認試験）を実施して評価した。OIT 群と Ctrl 群で患者背景、OIT 導入前の検査所見、負荷試験結果に群間の有意差は概ね認めなかった。OIT は各抗原ともに比較的順調に経過したが、一部症例で強い誘発症状を認めた。確認試験の結果は、小麦で Ctrl 群に比べ OIT 群の陰性率が有意に高かったが、鶏卵と牛乳は 2 群間で有意差を認めなかった。いずれの抗原も OIT で減感作（desensitization）は得られ易いが、鶏卵と牛乳に関して耐性獲得（tolerance）は必ずしも容易でなかった。また経過中に稀ではあるが重篤なアナフィラキシー症状が惹起される場合があり、その実施は専門医の元で、十分な医療体制を整えた上で慎重に実施されるべきである。

□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）

食物経口負荷試験の結果に基づき、定量的にアレルギー食品を摂取して、除去の解除を進めていく食事指導について検討した。鶏卵・小麦・牛乳の経口負荷試験の結果から、誘発閾値量と症状グレードによって 2g・5g・10g の摂取開始量を設定した。その後の外来フォローでは、5～10 回安全に摂取できたことが確認されたら約 1.2 倍ずつの増量を指導した。同時に、その摂取許容量を超えない範囲で、アレルギーを含む調理や加工食品の摂取を許可した。負荷試験が陽性であった鶏卵 40 人、小麦 35 人、牛乳 31 人の合計 106 人に対して継続的な指導を行い、6 か月時点での摂取到達量と安全性を評価した。全体の 45%の症例は、

摂取開始量から 5 倍以上に増量することが可能であった。全症例のうち 70%は摂取に伴う何らかの症状を報告したが、薬剤を 1 回でも使用した症例は 25%であり、症状の多くは口腔違和感や口周囲の発赤など軽微で反復しないものであった。この食事指導は、除去の解除を進める上で安全かつ有効であった。

□食物アレルギーの感作発症予知と免疫療法の開発 (近藤)

食物アレルギーの感作発症予知と経口免疫寛容誘導の開発を進め、食物アレルギーの予防と治療を独創的に進める。昨年度に引き続き、食物アレルギーの感作発症と遺伝子多型などについての関連を検討した。平成 23 年度は、特に、免疫療法(経口免疫寛容誘導)のうち、牛乳アレルギーに対する経口免疫寛容誘導改変食品(抗原エピトープを修飾した新規食材)を作成して、これを用いて牛乳アレルギー患児に投与し、一部で良好な結果が見られ、一定の成績を得た。さらに、牛乳アレルギー患児の多くがカゼインに対しても反応していることから、βラクトグロブリンのみでなく、カゼインを用いた経口免疫寛容誘導改変食品(抗原エピトープを修飾した新規食材)を作成し、臨床検討を進めた。

□低アレルゲン化食品を用いた免疫療法の開発—オボムコイド減量加熱全卵による経口免疫療法— (宇理須)

より安全な経口免疫療法の確立を目指して、低アレルゲン化した鶏卵を用いた免疫療法を試みるとともに、作用機序を明らかにして改良に役立つべく、各種免疫学的解析を行った。

4-19 歳の鶏卵アレルギー児 80 例(男 43、女 37)を対象に経口免疫量免疫療法を行った。オボムコイド減量加熱全卵全量摂取が可能であった群の検討では、4 週間のプラセボ対照試験で、プラセボ群の加熱卵白負荷試験陰性化率(以下陰性化率)が 3.3%(1/30)、実薬群が 20.8%(10/48)で、実薬群で有意に陰性化率が高かった。その後は、2 ヶ月で 34.1%、3 ヶ月で 76.4%が陰性化し、6 ヶ月までに全例が陰性化した。全量摂取が不可能なため減量して施行した群は、10 ヶ月で 50%の陰性化率であった。実薬群 7 例、プラセボ 2 例に軽度の有害事象が認められたが、治療は要しなかった。

免疫学的な検索では、特異的 IgE には変化が見られなかったが、卵白およびオボムコイド特異的 IgG・IgG4 は治療 2 ヶ月の時点で増加が認められ

た。卵白及びオボムコイドによる好塩基球活性化は、治療 3 ヶ月の時点で CD203c 最高陽性%の低下が認められた。また卵白特異的 T 細胞の解析では、治療に伴い、卵白刺激により誘導される細胞質内 IFN-γ 陽性 CD4⁺T 細胞、および IL-17 陽性 CD4⁺T 細胞の低下が認められた。培養上清中のサイトカインの検討からは IFN-γ の有意な低下、TGF-β の増加の傾向が認められた。サイトカイン関連遺伝子発現の検討では、治療に伴い Suppressor of cytokine signaling (SOCS) - 1、SOCS-5 発現が増加していた。

低アレルゲン化鶏卵を用いた経口免疫療法は安全かつ有効であるが、低アレルゲン化鶏卵にすら反応する重症例に対する対処法など、さらに検討すべき課題も残された。

□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)

乳児期発症の食物アレルギーの原因抗原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最も頻度の高いのは卵であり、牛乳、小麦がそれに続く。これらの食品中の生体が反応しやすい抗原コンポーネントを明らかにして食品中の抗原性の評価および食品の低アレルゲン化のターゲットを絞った適切な食事指導により安全に耐性誘導を行うことは極めて重要である。負荷試験、誤食時のデータを分析し、最重症例でも発現する症状がアナフィラキシーのグレード分類(食物アレルギー診療ガイドライン 2012)でグレード 1 またはヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の有効な腹痛までの症状出現にとどまる初期投与量を決定することができた。抗原コンポーネント別抗原量に基づく食事療法により、最重症例においても数年かけた漸増法により安全に耐性誘導を図ることが可能であることを明らかにした。今後の課題は耐性獲得のメカニズムを明らかにすることであり、さまざまなパラメーターを用いて検討中である。

□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)

本研究は症例対照関連解析により食物アレルギーに関連する遺伝子群を同定し、病態の科学的な解明を通し新たな予防法、治療法の確立を目標とする。近年、ゲノムワイド関連解析(GWAS)により、様々なアレルギー疾患において遺伝要因の解明が進んでいる。近年の大規模な GWAS で関連の認められた SNPs について食物アレルギー発症との関連を検討した。その結果、食物アレルギーと

SMAD3 (rs744910) (P=0.0092; OR 1.20), RORA(rs11071559) (P=0.015; OR 1.23), TSLP(rs1837253) (P=0.022; OR 1.18)との間に弱い関連を認めた。また、IL-13のアミノ酸置換を伴う SNP(Arg110Gln, rs1295686)と食物アレルギーとの間に非常に強い関連を認めた (P=4.9x10⁻⁶, OR 1.39)。この関連のリスクアレルの方向性は一致していた。今後これらの結果を独立に収集した別の集団で検証していく。

□新生児ミルクアレルギーの前方視的検討 (板橋)

全国の NICU 施設を対象に「新生児ミルクアレルギー疑診時の診療の手引き」と標準化された抗原負荷試験プロトコールにもとづく新生児ミルクアレルギーの前方視的疫学的調査を前年に引き続き実施した。

分析可能な新生児ミルクアレルギー疑い 97 例の患者背景、発症日齢、臨床症状、各検査所見、抗原負荷試験の結果について検討した。早産、低出生体重児での発症例も多く、発症の中央値は日齢 6 であり、全例で何らかの消化器症状を認め、大部分は軽症例であった。中等症以上の症例では体重増加不良、活気・哺乳不良などの全身症状や敗血症様の症状を伴う頻度も高かった。アレルギー検査では、全例で臨床検査会社によるリンパ球刺激試験 (antigen specific lymphocyte stimulation test; ALST) が実施され、陽性率は κ カゼインが 45%、ラクトフェリンが 47%、2 抗原のいずれかが陽性であったものが 64%であった。牛乳抗原特異的 IgE、便粘液中好酸球の陽性率は従前の報告より低く、それぞれ 11%、33%であった。

抗原負荷試験は 52 例に対して実施され、23 例で陽性症状が認められた。陽性症状はいずれも軽症の消化器症状が中心であり、治療乳を再開することで速やかに消失した。抗原負荷試験の結果をもとに ALST の検査効率を算出した結果、κ カゼインの感度は 43%、特異度は 62%、ラクトフェリンの感度は 61%、特異度は 76%、2 抗原いずれか陽性の感度は 45%、特異度は 55%であった。

ALST をはじめとするアレルギー検査は本疾患の補助診断として有用である可能性があるが、各検査の特徴と限界を十分に認識する必要がある。抗原負荷試験による診断確定は新生児・乳児期の適切な栄養管理をすすめる上でも重要であり、今後更なる検証が必要である。

□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)

発症抑制 D011.10 マウスの CD4⁺T 細胞と Balb/c マウス由来骨髄樹状を卵白アルブミン(OVA)存在下で共培養を行った。培養上清中のサイトカイン量(TGF-βなどを測定した。OVA 刺激をした脾臓細胞から産生される TGF-β産生量は、OVA 投与群に比べてβ-カロテン摂取+OVA 投与群で高くなった。β-カロテン強化摂取によって、全身免疫系における制御性 T 細胞が分化・誘導される可能性が示唆された。

魚卵解析 リポビテリン(Lv)は、重鎖と軽鎖からなるリポタンパク質で、魚卵の卵黄に最も多く含まれる。いくらアレルギー患者血中には、β'-コンポーネント(β'-c)と同様、Lv に対する特異 IgE が含まれている。本研究では、Lv がβ'-c と抗原交差性を持たない独立したアレルゲンであること、およびβ'-c と比較して消化耐性が低いことを明らかにした。また、cDNA クローニングによって、201 アミノ酸残基からなる Lv 軽鎖の一次構造を決定した。さらに、合成ペプチドを用いた検討により、少なくとも二種類の IgE エピトープの存在を明らかとした。

果実解析 化粧品用モモ葉エキス中の 10-15kDa 画分に、モモアレルギー患者血清 IgE が結合することが判明し、その原因抗原としてはプロフィリンや Lipid Transfer Protein(LTP)等の汎アレルゲンではないことが示唆された。このモモ葉エキスへの IgE 結合は一部、モモ果肉にて阻害されたことから、これらの中に交差反応性が成立している可能性を示唆した。他にも、初回摂取時に発症したローヤルゼリー(RJ)アレルギー患者の報告があり、実際に RJ 中の主要抗原に反応することが示された。RJ に関しても、化粧品やサプリメント、飲料や加工食品などに含まれていることから、本人が知らない間に経皮または経口感作されている可能性がある。このように、新しい感作・発症機構が疑われる多様な食物アレルギーが増加しつつあることが示唆された。

□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) の経口投与で即時型アレルギー性下痢症状を呈する食物アレルギー動物モデルを用い、抗原感作成立状態から免疫寛容を誘導する方法を検討した。オリゴマンノースを結合させたりポゾームに OVA を封入 (OVA-OML) し、鼻腔粘膜投与を行うと、OVA 経口チャレンジ

により惹起される即時型下痢症状は抑制された。OVA-OML 投与による症状抑制効果には、腸間膜リンパ節 CD8 陽性 CD28 陰性 T 細胞と CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞、OVA 特異的分泌型 IgA の誘導、OVA 特異的 IgE 産生抑制の関与が示唆された。また、SINGR1、CR3 が OVA-OML が作用する上で重要と考えられた。一方、OVA をビタミン D3 とデキサメサゾンと共に混合し皮膚塗布する方法では、むしろ誘発症状が増悪された。OML に抗原を封入し、経鼻粘膜投与する方法は、調節作用を持つ CD8 陽性 CD28 陰性 T 細胞を誘導し、食物アレルギーの新規治療法となる可能性が示唆された。皮膚塗布による免疫療法にはアジュバントを検討する必要があると考えられた。

E. 結論

平成 23 年度の研究班の各分担の研究計画は最終年度として順調に遂行された。経口免疫療法に関する研究成果は予定していたことはほぼすべて遂行されたが、より長期に渡る追跡が必要であることも判明した。3 年間の研究成果は食物アレルギーの診療の手引 2011 にもれなく反映させることができた。また、栄養士・患者向けに食物アレルギーの栄養指導の手引 2011 として 2008 の内容に最新の情報を追加し、診療の手引の内容を平易にして加えた。

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

分担研究報告書 参照

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

— 1. 急速経口免疫（減感作）療法の有効性と問題点の検討 —

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 宇都宮 朋宏 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
飯倉 克人 国立病院機構相模原病院 小児科
後藤 真希子 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】食物アナフィラキシー(An)児への急速経口免疫療法(Rush OIT)の有効性と問題点を検討する。

【方法】事前の経口負荷試験にて強い全身症状を呈した5歳以上の重症食物アレルギー児を対象とした。OITは入院管理による急速法で導入しその後外来でフォローした。目標量は、鶏卵は加熱卵1個、牛乳は牛乳200ml、小麦はうどん200gまたはパン1枚、ピーナッツは3g(または10g)とした。確認試験(2週間の抗原の完全除去ごの負荷試験)を施行し耐性獲得の評価を行った。

【結果】2012年2月までのOIT施行患者数は延べ196名(鶏卵63名、牛乳91名、小麦26名、ピーナッツ16名)であったが、急速法中に5名、外来フォロー中に11名が治療中止となった。

急速法における中等症以上の症状出現率は、鶏卵17.6%、牛乳18.2%、小麦9.9%、ピーナッツ2.9%であった。アドレナリン投与率は、鶏卵1.7%、牛乳1.5%、小麦0%、ピーナッツ0.5%であった。また、退院時に目標量が摂取可能であったのは、鶏卵78.0%、牛乳72.2%、小麦87.5%、ピーナッツ60.0%であった。外来フォロー中の中等症以上の症状出現率は、鶏卵1.5%、牛乳2.5%、小麦1.5%、ピーナッツ0%であった。アドレナリン投与率は、鶏卵0.02%、牛乳0.1%、小麦0%、ピーナッツ0%であった。治療開始1年後の目標量維持率は、鶏卵95.8%、牛乳64.1%、小麦100%、ピーナッツ100%であったが、確認試験による耐性獲得率は、鶏卵37.5%、牛乳10.3%、小麦50.0%、ピーナッツ50.0%にとどまった。また、1名が鶏卵のOIT中に好酸球性胃腸炎を発症し治療を中止した。

【結論】遷延する重症食物アレルギー児に対するOITは、多くの症例で減感作状態へ誘導可能であり、An対策の観点からは有効な治療と考えられた。一方で、治療中に強い全身症状が誘発されることがあるため、各自にあったプロトコール作成が求められるが、現在のところ治療反応性の予見因子は不明である。OIT開始1年後の耐性獲得率は抗原間に差があり、ピーナッツ、小麦が比較的良好で、牛乳は不良であった。脱(減)感作状態(食べていけば症状が出ない状態)にある患者の管理を慎重に行っていく必要がある。

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、小麦、ピーナッツの食物アレルギー(FA)児に対する急速経口免疫療法(OIT)の有効性、問題点を検証し、方法の確立を目指す。

B. 研究方法

事前の食物負荷試験にて強い全身症状を呈した5歳以上のFA児を対象にした。

OITは、急速法(入院5-12日間)と緩徐法(自宅)を組み合わせで行った(図)。入院3日前より抗ヒスタミン薬とロイコトリエン受容体拮抗薬の

内服を開始し、入院中は目標量(加熱卵1個、牛乳200ml、うどん200g、ピーナッツ3g)まで誘発症状を参考にしながら、積極的に増量した。自宅では毎日1回の摂取とし、退院時に目標量に到達していない場合には緩徐に増量した。目標量到達後は同量を維持継続し、経過が順調であれば確認試験(2週間の抗原の完全除去後の負荷試験)を施行し、耐性獲得の有無を評価した。

自宅での経過に関しては、全員に記録用日記を配布し、摂取量、副反応の有無、投薬状況等を毎日記載させ、外来受診時に回収し解析した。

また、OIT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。

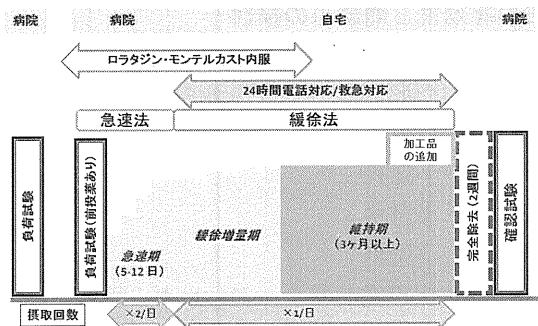


図 当科におけるOITのプロトコル

C. 研究結果

2012年2月までの当院のRush OIT施行患者数は延べ196名（鶏卵63名、牛乳91名、小麦26名、ピーナッツ16名）であった。特に鶏卵と牛乳で気管支喘息、アトピー性皮膚炎の合併率が高かった。このうち5名が急速法施行中に、11名が緩徐法施行中にそれぞれ治療中止となった。

急速法について解析可能であったのは、延べ188名（鶏卵59名、牛乳90名、小麦24名、ピーナッツ15名）であった。患者背景を表1に示す。

緩徐法について解析可能であったのは、1年経過が75名（鶏卵24名、牛乳39名、小麦8名、ピーナッツ4名）であり、2年経過が25名（鶏卵10名、牛乳15名）であった。

また出現症状の重症度の評価法を表2に示す。

表1 患者背景

	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナツ	
対象者数(男/女)	59(37/22)	90(62/28)	24(17/7)	15(11/4)	
年齢	8.3±2.2	8.5±2.4	8.7±2.6	9.8±3.7	
原因抗原によるAnの既往(回)	1.2±1.1	1.8±1.8	1.8±1.7	1.3±1.3	
合併症	BA	35(59.3%)	70(77.8%)	12(50.0%)	3(20.0%)
	AD	45(76.3%)	70(77.8%)	10(41.7%)	3(20.0%)
抗原特異的IgE値(Ua/ml)	37.8±34.0	71.7±97.1	259.6±311.9	86.2±189.3	
負荷試験における全身症状誘発期間	31.1±21.7g	23.0±17.2ml	19.6±15.9g	1.7±1.1g	

(mean±SD)

表2 出現症状の重症度の評価法

	軽症	中等症	重症
皮膚症状	赤み・じんま疹・掻痒	部分的、散在性	全身性
	かゆみ	軽度のかゆみ	強いかゆみ
粘膜症状	口唇、目、顔の腫れ	口唇、まぶた全体の腫れ	顔全体の腫れ
	口、喉の違和感	口、喉のかゆみ、違和感	飲み込みづらい
消化器症状	腹痛	弱い腹痛(がまんできる)	明らかな腹痛
	嘔吐・下痢	嘔気、単回の嘔吐	複数回の嘔吐・下痢
呼吸器症状	咳	単発	連続、咳込み
	喘鳴、呼吸困難	—	β吸入で改善する
全身症状	血圧低下	—	あり
	意識状態	やや元気がない	明らかに元気がない、横になりたがる

(1) 鶏卵

急速法における中等症以上の症状出現率は17.6%であり、皮膚症状(9.9%)が最も多かった。治療は抗ヒスタミン薬投与(以下AH)が17.2%、気管支拡張薬吸入(同吸入)6.0%、ステロイド投与(同ステロイド)6.1%、アドレナリンの筋肉注射(同ADR)が1.7%であった。また

退院時に鶏卵1個を摂取可能であったのは78.0%であった。

一方、緩徐法における中等症以上の症状出現率は1.5%であり、呼吸器症状(0.7%)と消化器症状(0.6%)が多かった。治療はAH2.5%、吸入0.4%、ステロイド0.5%、ADR0.02%であった。

1年/2年後に鶏卵1個を維持摂取可能であったのは95.8%/100%であり、確認試験が陰性で耐性獲得と判断したのは37.5%/40.0%であった。

また、1名が緩徐法中に好酸球性胃腸炎を発症し、治療を中止した。

(2) 牛乳

急速法における中等症以上の症状出現率は18.2%であり、皮膚症状(12.1%)が最も多かった。治療はAH18.6%、吸入10.0%、ステロイド5.6%、ADR1.5%であった。また退院時に牛乳200mlを摂取可能であったのは72.2%であった。

一方、緩徐法における中等症以上の症状出現率は2.5%であり、呼吸器症状(1.4%)、皮膚症状(同)が多かった。治療はAH8.9%、吸入3.3%、ステロイド2.4%、ADR0.1%であった。また1年/2年後に牛乳200mlを維持摂取可能であったのは64.1%/80.0%であり、確認試験が陰性で耐性獲得と判断したのは10.3%/20.0%であった。

(3) 小麦

急速法における中等症以上の症状出現率は9.9%であり、呼吸器症状(7.8%)が最も多かった。治療はAH6.8%、吸入6.3%、ステロイド0%、ADR0%であった。また退院時にうどん200gを摂取可能であったのは87.5%であった。

一方、緩徐法における中等症以上の症状出現率は1.5%であり、呼吸器症状(1.3%)が最も多かった。治療はAH1.4%、吸入0.6%、ステロイド0.4%、ADR0%であった。また1年後にうどん200g(または食パン1枚)を維持摂取可能であったのは100%であり、確認試験陰性で耐性獲得と判断したのは50.0%であった。

(4) ピーナツ

急速法における中等症以上の症状出現率は2.9%であり、消化器症状のみであった。治療はAH1.9%、吸入0%、ステロイド0.5%、ADR0.5%であった。また退院時にピーナツ3gを摂取可能であったのは60.0%であった。

一方、緩徐法における中等症以上の症状出現率は0%であり、いずれの治療も必要としなかった。また1年後にピーナツ3g(希望者は10g)を維持摂取可能であったのは100%であり、確認試験が陰性で耐性獲得と判断したのは50.0%であった。

D. 考察, E. 結論

鶏卵(2年経過)、小麦(1年経過)、ピーナツ(同)は全例、牛乳(2年経過)でも8割の症例で目標量に到達しており、多くの症例においてOITにより減感作状態(目標量の維持摂取可能、確認試験陽性)へ誘導することが可能であった。一方で、耐性獲得率(確認試験陰性)に関しては鶏卵40.0%、牛乳20.0%、小麦50.0%、ピーナツ50.0%であり、耐性獲得までには長期に渡る治療が必要と考えられた。また、確認試験陰性で耐性獲得と判断した症例も長期に観察し、真の耐性獲得の評価を行うことが必須と考えられた。

治療成績は抗原毎に差を認め、ピーナツ・小麦は比較的良好であったが、牛乳は他抗原に比べて副反応の出現が多かった。また同一抗原であっても、症例毎で治療反応性に差が認められた。今後、治療反応性を予見することが出来れば、各自にあった治療プロトコルを設定することで、より安全にOITを施行する事が出来ると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K: Clinical Utility of IgE Antibodies to ω -5 Gliadin in the Diagnosis of Wheat Allergy: A Pediatric Multicenter Challenge Study, *Int Arch Allergy Immunol. Immunol.* 2012;158:71-76 .
- 2) Ebisawa M: Chapter 9 Food-induced Anaphylaxis and Food Associated Exercise-induced Anaphylaxis: Food Allergy: Expert Consult Basic (editorial supervisor: Drs. John M. James, Wesley Burks, and Philippe Eigenmann), 2011 ; 113-127. Elsevier
- 3) Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA.: Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology, *Pediatr Allergy*

Immunol. 2011 Aug;22(5):454-61.

- 4) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Ogata M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M.: Utility of the peripheral blood basophil histamine release test in the diagnosis of hen's egg, cow's milk, and wheat allergy in children, *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155 Suppl 1:96-103.
- 5) Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N; Japanese Society of Allergology.: Japanese guideline for food allergy, *Allergol Int.* 2011 Mar;60(2):221-36.
- 6) Ito K, Sjölander S, Sato S, Movérare R, Tanaka A, Söderström L, Borres M, Poorafshar M, Ebisawa M.: IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children, *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):673-5.
- 7) Sackesen C, Assa'ad A, Baena-Cagnani C, Ebisawa M, Fiocchi A, Heine RG, Von Berg A, Kalayci O.: Cow's milk allergy as a global challenge, *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;11(3):243-8.
- 8) Akiyama H, Imai T, Ebisawa M.: Japan food allergen labeling regulation-history and evaluation, *Adv Food Nutr Res.* 2011;62:139-71.

2. 学会発表

- 1) T. Utsunomiya, T. Imai, N. Yanagida, S. Sato, T. Komata, M. Tomikawa, A. Shukuya, M. Ebisawa: Effect Of Oral Anti-histamines On The Thresholds Of Hen'S Egg- And Cow'S Milk-induced Anaphylactic Patients, 2011 AAAAI Annual Meeting. San Francisco, USA. 2011/3/20
- 2) Ebisawa, M; Sato, S; Utsunomiya, T; Imai, T; Mita, H; Kajiwar, K; Taniguchi, M; Akiyama, ; Higashi, N: Urinary leukotriene E4 levels and effect of leukotriene modifier during rush oral immunotherapy for food-induced anaphylaxis, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15
- 3) Hayashi, N; Yanagida, N1; Goto, M; Imai, T; Utsunomiya, T; Sato, S; Ogata, M2; Ebisawa, M: Improvement of quality of life of food-induced anaphylactic children after rush oral immunotherapy, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15

- 4) Goto, M; Sato, S; Imai, T; Yanagida, N1; Iikura, K; Utsunomiya, T; Komata, T; Tomikawa, M; Shukuya, A; Ebisawa, M: One year follow up after rush oral immunotherapy in cow's milk-induced anaphylaxis, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15
- 5) Iikura, K; Sato, S; Yanagida, N1; Utsunomiya, T; Goto, M; Sugizaki, C; Hayashi, N; Imai, T; Ebisawa, M: One year follow up after rush oral immunotherapy in hen's egg-induced anaphylactic children, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15
- 6) Sato, S; Yanagida, Imai, T; Iikura, K; Goto, M; Utsunomiya, T; Shgukuya, A; Ebisawa, M: Underlying mechanisms of oral immunotherapy against hen's egg and cow's milk anaphylaxis, the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 2011/6/11-15
- 7) Katsuhito Iikura, Takanori Imai, Motohiro Ebisawa: Correlation between levels of TARC and number of food antigen sensitization in infantile atopic dermatitis, The 16th Asia Pacific Association of Pediatric allergy, Respiriology and Immunology. Fukuoka, Japan. 2011/10/28
- 8) Tomohiro Utsunomiya, Takanori Imai, Kiyotake Ogura, Makiko Goto, Katsuhito Iikura, Sakura Sato, Takatsugu Komata, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa : Efficacy of oral immunotherapy for anaphylactic type of wheat allergy in Japanese children, The 16th Asia Pacific Association of Pediatric allergy, Respiriology and Immunology . Fukuoka, Japan. 2011/10/28
- 9) Makiko Goto, Sakura Sato, Takanori Imai, Tomohiro Utsunomiya, Takatsugu Komata, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa : Rush oral imuunotherapy(ROIT) for anaphylactic type of peanut allergy in Japanese children, The 16th Asia Pacific Association of Pediatric allergy, Respiriology and Immunology. Fukuoka, Japan. 2011/10/28
- 10) Takanori Imai, Chizuko Sugizaki, Motohiro Ebisawa : Food Allergy in Japan, The 16th Asia Pacific Association of Pediatric allergy, Respiriology and Immunology. Fukuoka, Japan. 2011/10/29
- 11) Takanori Imai, Chizuko Sugizaki, Motohiro Ebisawa : Ten Years Follow up of Japanere Survey on Immediate Type Food Allergy, XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico. 2011/12/5
- 12) Takatsugu Komata, Miho Hasegwa, Kiyotake Ogura, Katsuhito Iikura, Makiko Goto, Tomohiro Utsunomiya, Sakura Sato, Takanori Imai, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa : Cross Sectional Study of 1822 Pediatric Food Allergy Patients, XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico. 2011/12/5
- 13) Miho Hasegawa, Takatsugu Komata, Takanori Imai, Kiyotake Ogura, Makiko goto, Katsuhito Iikura, Tomohiro Utsunomiya, Sakura Sato, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa : Natural History of Food Allergy in Childhood -3 Years' Follow uo of Pediatric Food Allergy Patients, XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico. 2011/12/6
- 14) Motohiro Ebisawa: Allergen Compornent and Cross Reactivity , XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico. 2011/12/8

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

食物アレルギーの診断と積極的治療に関する研究
— 2. 急速経口免疫（減感作）療法の作用機序の解明 —

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 今井 孝成 国立病院機構相模原病院 小児科
宇都宮 朋宏 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】食物アナフィラキシー(An)患者への経口免疫(減感作)療法(OIT)の作用機序を解明する。

【方法】前述の方法にてOITを施行した患者を対象に、皮膚テスト(SPT)、末梢血好酸球数、血清総IgE値、抗原特異的IgE値、IgG、IgG4値、末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験(HRT)、好塩基球CD203c発現量の測定を経時的に行っている。

【結果】2012年3月までのOIT施行患者数は計203名(鶏卵65名、牛乳93名、小麦30名、ピーナッツ15名)であった。鶏卵・牛乳44名では、急速期の尿中LTE4を測定し、急速期では抗原摂取後2-3時間で尿中LTE4が上昇し、日内最大値は治療開始3日目で抑制されていた。急速期に一気に目標量まで到達できる例では増量困難例と比べ、治療3、5日目の尿中LTE4値が低値であった。OIT開始後2年以上経過した鶏卵15名、牛乳26名、1年以上経過した小麦11名について免疫学的パラメータの変化を解析した。SPTの膨疹径はOIT開始後半年で約60%に抑制され、抗原特異的IgE値は開始1年後には約1/3に、2年後には約1/4に低下した。一方、抗原特異的IgG4値は急速期終了時から上昇し、1年後には卵白では約20倍、カゼインでは約5倍、小麦では約8倍に上昇した。抗原刺激によるCD203c発現量は卵白・牛乳刺激ともに0.1、1、10ng/mlで1ヵ月後に有意に低下したが、%HRは有意な変化を認めなかった。治療予測因子としてResponder群(1年以内に減感作状態到達or耐性獲得)ではpartial responder群(目標量未到達)と比べ、牛乳では治療開始前の抗原特異的IgE値が有意に低く、鶏卵では治療1ヵ月後のCD203c発現量が強く抑制されていた

【結論】OITによる免疫学的な変化は、急速期には局所のマスト細胞や末梢血好塩基球の活性化が抑制され、治療の継続とともに抗原特異的IgE値の低下(中には一過性の上昇を伴うこともある)、抗原特異的IgG4値の上昇が誘導される。これらの変化が減感作状態を維持し、一部の例では耐性獲得を誘導すると考えられた。抗原特異的IgG4値の耐性獲得維持への関与については現時点では不明である。

A. 研究目的

食物アナフィラキシー(An)患者への経口免疫(減感作)療法(OIT)の作用機序を解明する。

B. 研究方法

2012年3月までのOIT施行患者数は計203名(鶏卵65名、牛乳93名、小麦30名、ピーナッツ15名)である。前述の方法にてOITを施行した患者を対象に、皮膚テスト(SPT)、末梢血好酸球数、血清総IgE値、抗原特異的IgE値、IgG、IgG4値、好塩基球ヒスタミン遊離試験(HRT)、好塩基球CD203c発現量の測定、尿中メディエーターの測定(HPLC+ELISA法にて測定)を経時的に行っている。

C. 研究結果

鶏卵・牛乳44名では、急速期において抗原摂取後2-3時間で尿中LTE4が上昇し、日内最大値は治療開始3日目で抑制されマスト細胞等のエフェクター相での減感作が初期に起きていると考えられた。急速期に一気に目標量まで到達できる例では増量困難例と比べ、治療3、5日目の尿中LTE4値が低値であった。

OIT開始後2年以上経過した鶏卵15名、牛乳26名、1年以上経過した小麦11名について免疫学的パラメータの変化を解析した。SPTの膨疹径はOIT開始後半年で約60%に抑制され、抗原特異的IgE値は開始1年後には約1/3に、2年後には約1/4に低下した。一方、抗原特異的IgG4値は急速期終了時から上昇し、1年後には卵白では約

20倍、カゼインでは約5倍、小麦では約8倍に上昇した。しかし、OIT開始1年以降、原因食物を毎日摂取していない例（耐性獲得：4名、原因食物の摂取量や摂取回数が減った例：4名）では、1年半後の卵白 IgG4 値は1年後の値より低下していた（1年後 18.0 vs. 1年半後 11.1）。これに対して、毎日摂取していた例（3名）では上昇していた（1年後 29.5 vs. 1年半後 47.5）。抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現量（血清+）は卵白・牛乳・小麦刺激ともに 0.1、1、10ng/ml で1ヵ月後に有意に低下し、CD203c 発現量は抗原特異的 IgG4 値と逆相関した（卵白： $p < 0.01$, $r = -0.4355$, 牛乳： $p < 0.05$, $r = -0.3078$ ）。一方、卵白・牛乳刺激による HRT（血清-）は変化を認めなかった。各抗原刺激による CD203c 発現量は治療経過とともに濃度依存性に抑制されていた。しかし、OIT開始1年以降、原因食物を毎日摂取していない例（耐性獲得：4名、原因食物の摂取量や摂取回数が減った例：4名）では、2年後の卵白刺激（10ng/ml）による CD203c 発現量は1年後の値より上昇していた（1年後 14.6 vs. 2年後 46.6）。これに対して、毎日摂取していた例では低下していた（1年後 134.0 vs. 2年後 33.3）。治療予測因子として Responder 群（1年以内に減感作状態到達 or 耐性獲得）では partial responder 群（目標量未到達）と比べ、牛乳では治療開始前の抗原特異的 IgE 値が有意に低く、鶏卵では治療1ヵ月後の CD203c 発現量が強く抑制されていた（図）。一方、2年以内の耐性獲得の

有無についてはいずれのパラメータも有意な差を認めなかった。

D. 考察, E. 結論

OITにより急速期には局所のマスト細胞や末梢血好塩基球の活性化は抑制され、減感作状態となる。その後、治療の継続とともに抗原特異的 IgE 値の低下（中には一過性の上昇を伴うこともある）、抗原特異的 IgG4 値の上昇など Treg などの細胞性免疫を介した液性因子の変化が誘導され、減感作状態を維持し、一部の例では耐性獲得を導いていると考えられた。一方、抗原特異的 IgG4 値と耐性獲得の維持との関係についてはさらなる検討が必要である。治療前の抗原特異的 IgE 低値、急速期の尿中 LTs 産生が低く推移し、原因食品の摂取の増量が早く進み、抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現量が治療開始後1ヶ月で顕著に抑制される例は良好な治療経過であった。

F. 健康危険情報

なし

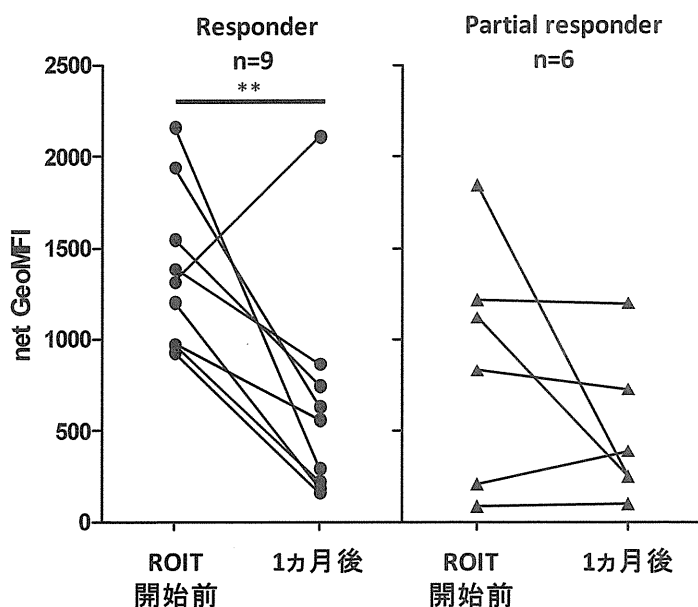
G. 研究発表

海老澤分担研究報告書（1. 急速経口免疫療法の有効性と問題点の検討）参照

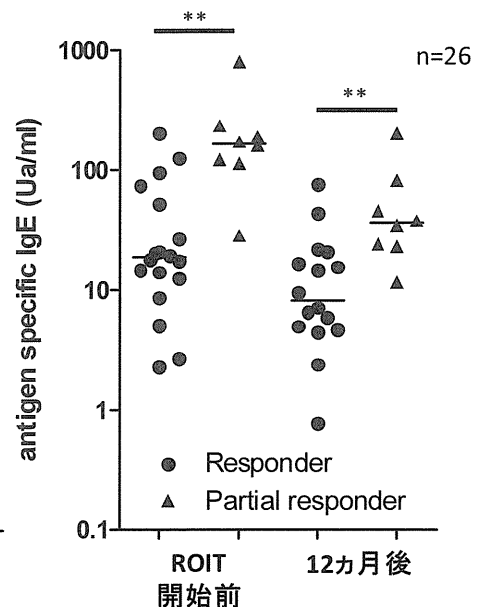
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

卵白刺激によるCD203c発現量



牛乳IgE



食物アレルギーの診断と積極的治療に関する研究

— 3. 経口免疫（減感作）療法実態調査・食物負荷試験実態調査・食物負荷試験ネットワーク研究—

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 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
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
増田 泰伸 キューピー(株)研究所 健康・医療 R&D センター

研究要旨

経口免疫療法(Oral Immunotherapy: OIT)の方法および実施状況について全国実施状況を調査し、食物アレルギーに対するOITが広く実施されていることが明らかになった。OITを行っている施設は49施設あり、今回集積した症例数は約1400例であった。OITは症状誘発の可能から文書同意や倫理委員会の承認が必要であり、安全対策を十分に行う必要があると考える。即時型症状以外の副作用の報告もあり注意が必要である。今後、有効性・安全性を正しく評価し将来の治療手技として確立するためにもOITは食物経口負荷試験等の食物アレルギー診療に習熟した専門医が十分な安全対策を施して臨床研究として進めていくべきである。

全国513か所の日本小児科学会研修施設を対象に、H20・21年度に引き続きH22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、425施設より回答を得た(回収率82.8%)。その結果、回答施設の7割以上の311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。

食物負荷試験ネットワーク研究は11年目を迎え、今回223例の新規症例が追加され、共通のプロトコルによる食物負荷試験実施数は鶏卵(非加熱全卵・加熱全卵・加熱卵白・卵黄)、牛乳、小麦、大豆において累計3113例となった。

—経口免疫(減感作)療法実態調査—

A. 研究目的

経口免疫療法(Oral Immunotherapy: OIT)の方法および実施状況について現状を把握し、食物アレルギーの診療・研究の進歩に寄与することを目的としてOITの全国実施状況を調査した。

B. 研究方法

OITは「事前の経口食物経口負荷試験で症状誘発閾値を確認した症例に対し、原因食物を医師の指導のもと施設で統一された計画的プロトコルで経口摂取させ耐性獲得を誘導する治療法」と定義した。平成23年4月～5月に日本小児科学会研修指導施設の514施設を対象とし、平成23年年度末までのOITの実施の有無を調査した(1次調査)。実施施設に対して平成23年6月～7月に入院と外来に分けてOITの内容を調査した(2次調査)。

C. 研究結果

【1次調査】

日本小児科学会研修指導施設514施設のうち307施設より返信があり、回収率は59.7%であった。307施設のうちOITを実施していたのは49施設で、2次調査へ協力可能と48施設より回答があった。

【2次調査】

入院OITと外来OITに分けて調査を実施した。1次調査の結果、入院および外来の両方で実施(16施設)、入院でのみ実施(7施設)、外来でのみ実施(25施設)であった。

入院OITの2次調査は23施設に対して依頼し、20施設(回収率87.0%)より回答を得た。合計511症例を集積することができた。外来OITの2次調査は41施設に対して依頼し、32施設(回収率78.0%)より回答を得た。32施設より889症例を集積することができた。

倫理委員会へ申請し承認を受けていた施設は入院OITでは80%(16/20)、外来OITでは22%(7/32)にとどまった。同意取得状況は入院OITが90%(18/20)、外来OITも56%(18/32)にとどまった。

OIT に取り組み始めた時期は、入院 OIT では 2010 年以降が 13 施設、2008～9 年が 5 施設、2006～7 年が 1 施設、2000 年以前が 1 施設であった。外来 OIT では 2010 年以降が 15 施設、2008～9 年が 8 施設、2006～7 年が 6 施設、2001～2005 年が 3 施設であった。入院 OIT の平均入院期間は 5 日までが 7 施設、6～10 日が 1 施設、11 日～15 日が 5 施設、16～30 日が 5 施設、31 日以上が 2 施設であった。

入院 OIT では除外対象は重篤なアナフィラキシーショックとしている施設が約 3 割強あったが、すべての食物アレルギー患者を入院 OIT の対象としている施設が多かった。外来 OIT では除外対象を設けている施設が入院 OIT に比べると多く、重篤なアナフィラキシー症例は除外している施設が多かった。入院 OIT を実施している 20 施設において事前の食物経口負荷試験により重篤なアナフィラキシーを経験している施設は 4 割に上った。経験のある 8 施設から 18 例の重篤なアナフィラキシーの症例が報告され、牛乳が 13 症例と最も多かった。

入院 OIT では 75% (15/20) の施設で年長児を対象にしており、外来 OIT では 53% (17/32) の施設は年齢制限を設けておらず、制限を設けている施設でも 1 才、2 才、3 才以上など低年齢をも含め OIT 対象としていた。

入院 OIT では 90% (18/20) の施設で 24 時間の救急対応、80% (16/20) の施設で電話相談が行われ、遠方の症例に対して病診連携も行われていた。症状出現時に備えた薬物の処方やエピペンの処方は 60% (12/20) の施設にとどまっていた。外来 OIT では入院 OIT に比べると電話対応の率が低く、もともとアナフィラキシー患者を対象としていないのでエピペンの処方も 9% (3/32) の施設しか行われていなかった。

抗原別の実施症例数、目標到達症例数、脱落症例数は表 1 の通りである。入院・外来を合わせると実施症例数は 1400 例に達し、脱落症例数は 106 例 (7.5%) であった。目標到達症例数に関しては OIT の増量期の症例も含まれると考えられるので評価は難しいが、入院 OIT では鶏卵・小麦が約 7 割、牛乳が約 6 割に対して、外来 OIT では鶏卵・牛乳・小麦いずれも約 6 割程度であった。

入院 OIT では 80% (16/20) の施設で薬物療法を要した即時型症状の誘発を経験していた。その内訳は入院中が 511 例中 409 例の 80%、外来経過

表 1 抗原別の実施症例数、目標到達症例数、脱落症例数【入院】

抗原	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ	大豆
実施症例数	242	188	72	7	2
目標到達例数	185	117	52	7	1
脱落症例数	13	15	0	0	0

【外来】 n=889

抗原	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ	大豆	エビ
実施症例数	432	275	161	3	17	1
目標到達例数	264	167	105	3	4	
脱落症例数	30	23	13	0	12	

(症例数)

観察中は 288 例の 56% に上った。外来 OIT では 32 施設中 21 施設で薬物療法を要した即時型症状の誘発を経験していたが、症例数でいうと 889 例中の 151 例で 17% にとどまっていた。

アドレナリンの筋肉注射を要した症例の経験は入院 OIT では 20 施設中 9 施設、外来 OIT では 32 施設中 6 施設であった。症例数でみると入院 OIT の入院中が最も多く 511 例中 50 症例 (9.8%)、外来経過観察中が 21 例 (4.1%) であった。入院 OIT において抗原別にみると牛乳による症例が最も多かった。外来 OIT では 889 例中 17 症例 (1.9%) にすぎなかった。

即時型症状以外の副作用の経験に関して入院 OIT で 3 施設、外来 OIT で 2 施設が経験していた。入院 OIT では胃腸炎 (好酸球性・アレルギー性) を 3 例に、ネフローゼ症候群を 1 例、足底の落屑反応を 1 例認めた。外来 OIT では原因食品摂取 2 時間以降の皮膚炎の悪化を 8 例に、腹部症状 (下痢・腹痛) を 2 例、小麦による FDEIA を 1 例認めた。

D. 考察

わが国では食物アレルギーに対する OIT が広く実施されていることが今回の調査で明らかになった。その背景には食物経口負荷試験が諸外国と異なり日常診療として幅広く行われていることが上げられる。負荷試験が約 300 施設で行われ、OIT が約 50 施設で行われているので、負荷試験実施施設の 6 施設に 1 施設で OIT が行われていることになる。今回明らかになった入院 OIT と外来 OIT を併せて 1400 例という数字も研究データとしての厳密さの比較はできないが、諸外国と比較しても驚異的な症例数である。

日本の現状は免疫療法に実際の食品を用いて研究的診療として行われている状況である。症状誘発の可能性があるため丁寧な説明の上書同意

を取ることが望ましく、入院 OIT はリスクの高い症例に対して実施されていることから、倫理委員会での承認も必須と考える。安全対策に関しては外来 OIT では不十分な施設も存在していた。また、入院 OIT、外来 OIT ともに症状出現時に備えた薬物の処方も必須であると考え。エピペンに関してはアナフィラキシー例を対象とするような入院 OIT では必須である。即時型症状以外の副作用は少数であるが、胃腸炎（好酸球性・アレルギー性）を始めとする消化器症状、ネフローゼ症候群、皮膚反応などが報告された。欧米でも OIT の副作用として好酸球性食道炎の報告があり注意が必要である。

E. 結論

有効性・安全性を正しく評価し将来の治療手技として確立するためにも OIT は食物経口負荷試験等の食物アレルギー診療に習熟した専門医が十分な安全対策を施して臨床研究として進めていくべきである。

—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。そこで全国の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

平成 21・22 年に引き続き、日本小児科学会研修指導施設 513 施設を対象に平成 22 年に行われた食物負荷試験の実施状況について郵送で調査を行った。

C. 研究結果

513 施設中 425 施設より回答を得た（回収率 82.8%）。入院負荷試験を実施している施設は 262 か所（61.6%）、外来における負荷試験を実施している施設は 222 か所（52.2%）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 311 か所（73.2%）であった（図 1）。

年間の入院負荷試験実施数は 501 件以上 8 施設（1.9%）、201-500 件 9 施設（2.1%）、101-200

件 10 施設（2.4%）、51-100 件 22 施設（5.2%）、50 件以下 213 施設（50.5%）であり、外来負荷試験実施数は 501 件以上 5 施設（1.2%）、201-500 件 8 施設（1.9%）、101-200 件 14 施設（3.3%）、51-100 件 39 施設（9.2%）、50 件以下 156 施設（37.0%）であった（図 2）。

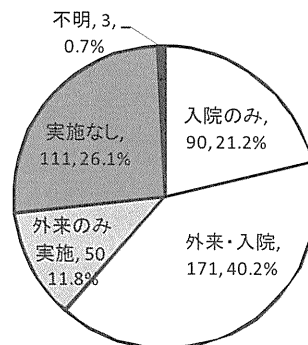


図 1 負荷試験実施施設の割合

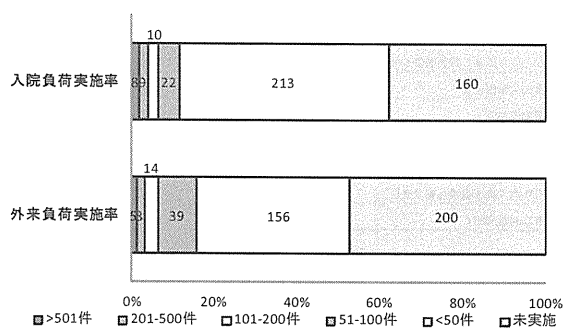


図 2 負荷試験実施数の割合

D. 考察, E. 結論

平成 22 年の食物負荷試験の実施状況について調査し現状を把握することができた。本調査結果を食物アレルギー研究会ホームページ上 (<http://foodallergy.jp/>) で公開し、患者および病診連携に役立つ情報を発信している。

—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 11 年目を迎えた。

B. 研究方法

キュービー(株)研究所と共同開発した冷凍乾燥食品粉末にマスク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。提供する