

抗原は鶏卵（加熱全卵、非加熱全卵）、牛乳、ブ
ラセゴとした。

C. 研究結果

平成 24 年 3 月末現在、新規に計 223 例の負荷
試験が 13 施設において施行され、抗原別内訳は、
鶏卵（非加熱全卵）59 例、鶏卵（加熱全卵/加熱
卵白）81 例、牛乳 80 例、小麦 3 例であった（表
2）。昨年度までの 2890 例と合わせた累計の食物
負荷試験 3113 例となり陽性症例は 1691 例で陽性
率は 54%であった（表 3）。

表 2 施設別症例数内訳

2011年度	総症例数	非加熱 全卵	加熱全卵 (加熱卵白)	牛乳	小麦
1 国立病院機構相模原病院	78	0	36	40	2
2 久留米大学医学部	70	21	27	21	1
3 国立病院機構三重病院	22	12	10	0	0
4 関西医科大学鴻井病院	20	10	0	10	0
5 順天堂大浦安病院	13	8	1	4	0
6 一宮西病院	4	0	3	1	0
7 かわはら医院・静岡県済生会総合病院	3	3	0	0	0
8 富山大学医学部	3	1	0	2	0
9 星総合病院	3	2	1	0	0
10 JR仙台病院	2	0	0	2	0
11 宮城県立こども病院	2	2	0	0	0
12 石川勤労者医療協会城北病院	2	0	2	0	0
13 市立札幌病院	1	0	1	0	0
合計	223	59	81	80	3

表 3 負荷試験結果

	食物負荷試験 陽性	IgE CAPRAST 陽性	皮膚テスト 陽性
鶏卵 (非加熱全卵)	62% (640 /1033)	83% (836 /1013)	85% (447 /524)
鶏卵 (加熱全卵/加熱卵白)	68% (223 /329)	93% (294 /316)	88% (104 /118)
鶏卵 (卵黄)	30% (67 /224)	79% (168 /212)	87% (150 /172)
牛乳	57% (587 /1021)	82% (794 /973)	78% (364 /468)
小麦	40% (141 /353)	83% (283 /340)	75% (129 /171)
大豆	22% (33 /153)	73% (108 /147)	62% (47 /76)
合計	54% (1691 /3113)	83% (2483 /3001)	81% (1241 /1529)

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
3113 例に達した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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— 参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 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
研究協力者 森田 英明 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
伊藤 良子 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

研究要旨

食物アレルギー児に対する「経口減感作療法」は約8～9割の症例で有効である事が知られているが、残る1～2割の症例では、強い副反応のために経口的に摂取する食物抗原量の漸増が出来ない。この「不応例」を事前に予知することが出来れば、より効果的に「経口減感作療法」が行えるだけでなく、不必要な副反応を避けることが出来る可能性がある。本研究では経口減感作療法の有効性を、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、経口減感作療法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、経口減感作療法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。

A. 研究目的

近年、食物アレルギー児に対して、ごく微量の抗原食物を経口的に摂取させ、次第に漸増させることによって積極的に治療する方法「経口減感作療法」が行われており、これまでに約8～9割の症例で有効である事が知られてきている。しかし、残る1～2割の症例では、経口的に摂取する食物抗原量の漸増が困難である場合や、全く増量出来ない場合が認められる。この「不応例」を事前に予知することが出来れば、より効果的に「経口減感作療法」が行えるだけでなく、不必要な副反応を避けることが出来る可能性がある。本研究では経口減感作療法の有効性を、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、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する。本年度は、昨年決定した刺激抗原の至適濃度、刺激時間および培養条件(培養液、添加血清の種類、濃度)を用いて本実験を行った。

B. 研究方法

国立相模原病院を受診した経口減感作療法開始前の食物アレルギー症例(ミルク合計32症例、卵合計19症例)の末梢血単核細胞を自己血漿5%添加RPMI1640培地に浮遊させ、

lipopolysaccharide (LPS)を除去したミルク抗原(200 µg/ml) および卵白アルブミン抗原(200 µg/ml)を添加し、24時間もしくは120時間培養した。培養後、細胞分画を回収してTotal RNAを抽出した。次いで、国立相模原病院にて経口減感作療法を行い、開始6カ月後の経過から、ミルクによる経口免疫療法が著効した3例(著効群)と増量が全く困難であった2例(無効群)について、コントロール刺激(培養液単独)とミルク刺激検体について、マイクロアレイを用いて遺伝子の網羅的な発現解析を行い、著効群と無効群の比較をした。

C. 研究結果

著効群と無効群でそれぞれ、18時間目および5日目に特異抗原刺激によって2倍以上遺伝子発現が増加する遺伝子群を抽出した。その上で、これらの遺伝子群のうち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。

D. 考察

5 日目では著効群でのみ誘導された遺伝子群には制御性 T 細胞の特異的な転写因子である Foxp3 が含まれており、今回の実験は問題なく行われたことが十分に推察される。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。今後は、全症例を対照にこれらの遺伝子の発現量を qPCR 法を用いて定量し、その有用性を個別に検討すると同時に、有効性を決定する機序についても考察する予定である。

E. 結論

経口減感作療法の有効性を事前に判定するマーカーの候補となる分子群を同定した。これらの分子群は臨床的に有用なマーカーとなるだけでなく、有効性を決定する機序の解明にも役立つ可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okayama Y, Kashiwakura J, Sasaki-Sakamoto T, Matsumoto K, Hashimoto N, Ohmori K, Saito H, Ra C. Omalizumab inhibits acceleration of FcεRI-mediated responsiveness of immature human mast cells by IgE. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2012 In Press
- 2) Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2012 In Press
- 3) Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Factors Associated with Steroid Phobia in Caregivers of Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2012 Accepted
- 4) Fujishima H, Okada N, Dogru M, Baba F, Tomita M, Abe J, Matsumoto K, Saito H. The

role of Staphylococcal enterotoxin in atopic keratoconjunctivitis and corneal ulceration *Allergy* 2012 In Press

- 5) Kashiwakura J, Ando T, Matsumoto K, Kimura M, Kitaura J, Matho MH, Zajonc DM, Ozeki T, Ra C, MacDonald SM, Siraganian RP, Broide DH, Kawakami Y, Kawakami T. Proinflammatory role of histamine-releasing factor in asthma and allergy. *J Clin Invest* 2012;122:218-28
- 6) Morita H, Arae K, Ohno T, Kajiwara N, Oboki K, Matsuda A, Suto H, Okumura K, Sudo K, Takahashi T, Matsumoto K, Nakae S. ST2 requires Th2-, but not Th17-, type airway inflammation in epicutaneously antigen-sensitized mice. *Allergol Int* 2012 Accepted
- 7) Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, Nomura I, Matsumoto K, Hirato J, Hatakeyama SI, Suzuki N, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants: a Japanese case series. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155 Suppl 1:40-5.
- 8) Ohno T, Oboki K, Morita H, Kajiwara N, Arae K, Tanaka S, Ikeda M, Iikura M, Akiyama T, Inoue J, Matsumoto K, Sudo K, Azuma M, Okumura K, Kamradt T, Saito H, Nakae S. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. *PLoS ONE.* 2011; 6:e18404.
- 9) Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3:81-8.
- 10) Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:685-8.
- 11) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y,

Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-Wide Association Study Identifies HLA-DP as a Susceptibility Gene for Pediatric Asthma in Asian Populations. *PLoS Genet.* 2011; 7:e1002170.

12) Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H. Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155 Suppl 1:34-9.

13) Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155 Suppl 1:27-33.

14) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011; 44:787-93.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

食物アレルギー患者の管理の改善に関する研究
—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—

研究分担者 今井 孝成 国立病院機構相模原病院 小児科

研究協力者

海老澤 元宏	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	宇都宮 朋宏	国立病院機構相模原病院小児科
小倉 聖剛	国立病院機構相模原病院小児科	佐藤 美紀	国立病院機構相模原病院小児科
伊藤 浩明	あいち小児保健医療総合センターアレルギー科	伊藤 節子	同志社女子大学生活科学部食物栄養科学科
宇理須 厚雄	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科	柴田 瑠美子	国立病院機構福岡病院小児科
池本 美智子	国立病院機構九州医療センター栄養管理室	市場 祥子	社団法人全国学校栄養士協議会
迫 和子	社団法人日本栄養士会	高松 伸枝	別府大学食物栄養科学部
長谷川 実穂	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	林 典子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
原 正美	昭和女子大学生活科学部管理栄養学科	松崎 くみ子	跡見学園女子大学文学部臨床心理学科
杉崎 千鶴子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター		

研究要旨

【外来経口免疫療法】

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(以下手引き)は 2008 年度に第 1 版が作成され、臨床現場で一定の効果を上げてきたが、食物アレルギーの臨床の進歩や実態に合わせて、改訂される必要が出てきたため、医師、栄養士、心理士で食物アレルギーの診療や指導に長けている委員を招集し、委員会の中で作成した。手引き 2008 から大幅に改定された。P2-3 が食物アレルギーの基礎知識、P4-6 が食物アレルギーの栄養指導の目的および指導の実際、P7 が乳児期の栄養指導、P8-11 除去食物別の栄養指導、P12 が加工食品のアレルギー表示、P13 が保育所、幼稚園、学校における役割、P14 が栄養士の視点で患者や保護者を支援と題して作成された。今後臨床現場で利用される中で、食物アレルギーの栄養指導の更なる発展に寄与するものと考えている。

【外来経口免疫療法】

A. 研究目的

これまで医師は食物アレルギーの治癒(耐性の獲得)へ向けて積極的な手法や薬剤を持っておらず、自然経過に身を委ねさせるしかなかった。しかしここ数年間の間に、世界的に食物アレルギーにおける経口免疫療法(以下 OIT: Oral Immuno Therapy)の研究が進み、一定の効果が報告されるようになってきた。当院でも先駆けて学童期以

降の重症な主要抗原(鶏卵、牛乳、小麦)アレルギー児に対して入院 OIT(超急速法)を実施し始め、良好な成績をおさめてきている。

対象を学童期以降に当初設定したのは、年少児は自然耐性の可能性があるからであった。しかし、年少患者群も、OIT 介入することで耐性獲得が早められるのであれば、除去食を早期に中止できるようになり、またアナフィラキシーリスクも低減化され、患者の QOL 向上に寄与できると考えた。

そこで本研究は、年齢制限を設けずにアナフィラキシーリスクの低い症例群に対し、将来のOIT一般診療化を考え、外来診療において実施し、耐性を誘導できる可能性を検証した。これにより食物アレルギーの管理の根本的な改善に寄与することが出来る可能性がある。

B. 研究方法

対象は当院で経口負荷試験を実施し、重篤でない中等症状以下の明らかな陽性症状を認めた鶏卵、牛乳、小麦アレルギーの児とした。重篤な症状とは、ショックはもちろん、呼吸不全や強い呼吸器症状、また消化機能不全や強い消化器症状もその範疇に含めた。更に自宅でのOIT実施リスクを勘案し、ごく少量（鶏卵 1/16 個以下、牛乳 3ml 以下、うどん 6g 以下）で陽性症状を認め例も除外対象とした。尚、年齢や性別、血液や皮膚検査所見やアナフィラキシー症状の既往は除外項目としなかった。対象の保護者にはOITの説明を書面で十分に行い、同意を得たうえで実施した。尚、当研究は本院倫理委員会の承認を得ている。

OIT 実施対象は無作為に増量期に抗ヒスタミン薬を内服する群 (AH(+)) としない群 (AH(-)) に分けた (図 1)。OIT 実施を希望しない患者群は対照群 (Ctrl) として、負荷試験前の除去レベルで臨床経過を追った。尚、牛乳は Ctrl 群と年齢構成を均一化するために 4 歳以上の OIT 患者を分析対象とした。

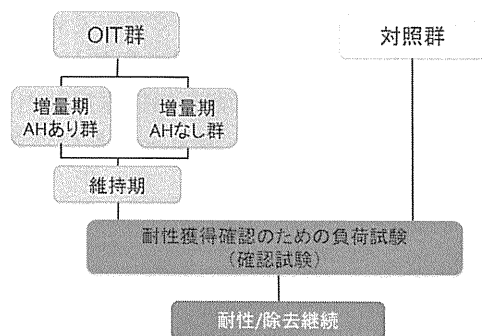


図 1 Protocol 1

OIT の手法を図 2 に示す。鶏卵は加熱卵 1 個、牛乳は 200ml、小麦はうどん 100g を目標量とし、摂取レベルを 10 段階に分割した上で、事前の経口負荷試験の陽性閾値の 25% レベルから摂取を開始した。摂取は開始時から自宅ですぐに行い、連続 3 日間症状を認めなかった場合にレベルを 1

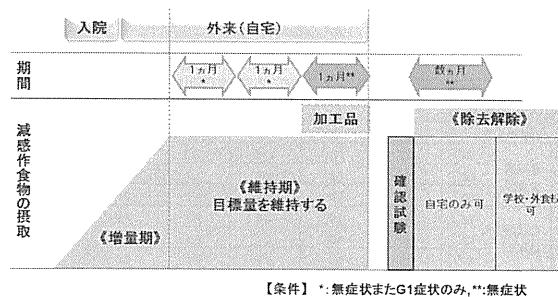
つ上げ、レベル 10 を目指した (増量期)。レベル 10 を 7 回連続で症状なく経過した場合、増量期を終了として維持期に入らせた。

維持期は目標量を連日摂取させた。維持期を中等症以上の症状を 3 ヶ月間連続で認めなかった場合、毎日の摂食を中止し、14 日間の完全除去を再度行い、その上で耐性獲得確認の経口負荷試験 (確認試験) を実施した。尚 Ctrl 群の経口負荷試験は前の負荷試験から 6 ヶ月後を目安に実施した。誘発された症状の重症度は表 1 の様に定義し評価した。

表 1 食物アレルギー症状出現時の重症度

グレード		1	2	3
皮膚症状	赤み・じんましん・腫れ	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	締め付けられる感覚、声枯れ
消化器症状	腹痛	弱い腹痛 (がまんできる)	明らかな腹痛	強い腹痛 (がまんできない)
	嘔吐・下痢	嘔気、単回の嘔吐	複数回の嘔吐、下痢	繰り返し嘔吐、下痢
呼吸器症状	鼻汁、鼻閉、くしゃみ	あり	—	—
	咳	単発	連続、咳込み	大の連咳様の咳
全身症状	血圧低下	—	β吸入で改善する	β吸入で改善しない嘔吐、呼吸困難、チアノーゼ
	意識状態	やや元気がない	明らかに元気がない、權にならなくなる	あり

※本表はあくまでも重症度と治療の目安であり、治療は状況によって異なる。 (J. SalmasonPediatrics, 2003;111:1501-4 改訂)



【条件】*:無症状またはG1症状のみ,**:無症状

図 2 Protocol 2

C. 研究結果

1) 患者背景 (表 2)

OIT 群と Ctrl 群で患者背景 (年齢、性別、発症病型、原因抗原に対するアナフィラキシー既往歴など)、OIT 導入前の検査所見 (総 IgE 値、抗原特異的 IgE 値、SPT 膨疹径など) に群間で有意差はなく、また事前の負荷試験の結果 (陽性閾値、誘発症状、加療率など) にも群間での有意差は概ね認めなかった。

2) OIT における副反応 (表 3)

副反応は各抗原とも一定の確率で出現し、増量期と維持期で出現率に差を認めた。増量期の副反応出現率 (=副反応出現回数/総摂取回数) は G1

が 7.1-13.5%、G2 が 0.4-2.7%であった。また重篤な G3 は 0.2-0.5%認められた。一方で維持期は比較的安定しており、G1 が 0.4-3.0%、G2 は 0.0-0.7%であった。ただし維持期でも G3 症状が誘発された症例がいた。

抗ヒスタミン薬の有無で OIT 経過の違いは認めなかった。

3) 確認試験の結果 (表 4)

減感作が得られても必ずしも耐性獲得を得られていなかった。小麦は OIT 群と Ctrl 群に有意差を認めてその有用性が示されたが、鶏卵と牛乳は耐性獲得に関しては 2 群間での有意差は認められなかった。

表2 患者背景 (mean±SD)

		OIT群		対照群	p
		AH+	AH-		
鶏卵	症例数	n=7	n=5	n=11	
	性別(男/女)	6/1	4/1	9/2	ns
	年齢(歳)	5.4±0.8	5.4±0.5	5.0±0.6	ns
	卵白特異的IgE値(U/ml)	33.5±32.3	21.5±8.9	23.8±15.6	ns
牛乳	症例数	n=18	n=12	n=6	
	性別(男/女)	15/3	7/5	4/4	ns
	年齢(歳)	7.3±2.8	5.7±1.8	5.1±1.1	ns
	牛乳特異的IgE値(U/ml)	27.3±28.6	7.5±5.9	12.4±12.8	0.047
小麦	症例数	11	12	27	ns
	性別(男/女)	1/10	7/5	18/9	ns
	年齢(歳)	4.0±1.6	4.7±2.6	3.4±1.9	ns
	小麦特異的IgE値(U/ml)	26.9±32.4	14.2±13.7	16.1±22.6	ns

表3 抗原別群別経過中の症状誘発および加療率

抗原	抗ヒスタミン薬有無	鶏卵		牛乳		小麦		
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	
参加人数		7	5	18	12	11	12	
増量期	症状誘発率(%)	G1	8.7	11.4	13.5	10.4	9.0	7.1
		G2	0.4	0.9	2.7	1.7	0.2	1.1
		G3	0.0	0.0	0.5	0.1	0.2	0.0
維持期	症状誘発率(%)	G1	0.8	3.8	3.0	2.7	0.4	0.4
		G2	0.0	0.0	0.7	0.5	0.0	0.0
		G3	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0

表4 抗原別初回確認試験の結果

抗原	鶏卵		牛乳		小麦	
	OIT	Ctrl	OIT	Ctrl	OIT	Ctrl
確認試験数	12	11	20	8	23	27
陽性/陰性	9/3	5/6	9/11	2/6	7/16	23/4
耐性化率(%)	75.0	45.0	45.0	25.0	69.6	14.8
p	0.147		0.328		0.000	

D. 考察, E. 結論

OIT を実施することによって各抗原とも概ね減感作 (desensitization) を得ることは可能であった。しかし確認試験の結果から、耐性獲得率 (tolerance) は必ずしも高くなく、Ctrl 群と耐性化率で有意差が得られたのは小麦だけであった。

鶏卵と牛乳は対照群との最終的な有意差が得られなかったため、そもそも今回の対象としたような児達に、OIT 実施をするべきなのかを議論す

る必要がある。一方で小麦は OIT 群において有意に耐性獲得率が高く、今後積極的に OIT を検討していくべき抗原と考える。またこの小麦と鶏卵や牛乳との OIT の結果の差が何なのかを分析していくことは、OIT のより効率的な手法の発見に繋がる可能性がある。

また OIT 群は経過中に多くは軽症の症状が誘発されていた。更に中には重篤なアナフィラキシー症状が惹起される場合もあり、その実施は専門医の元で、十分な医療バックアップ体制を整えた上で慎重に実施されるべきであると考えます。

今後は、リスクと労力を伴う OIT に関して、今後プロトコルの改良や症例を積み重ねて行く中で、中等症以下の症例に対して OIT の有用性を明らかにしていく必要がある。

【食物アレルギーの栄養指導の手引き 2011】

A. 研究目的

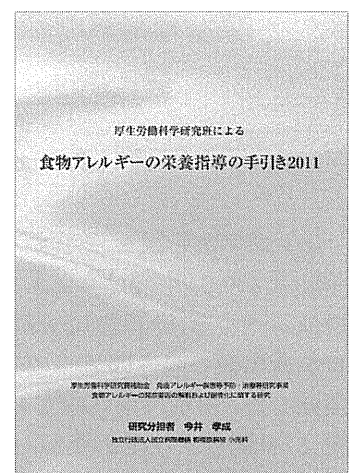
食物アレルギーの栄養指導の手引きは 2008 年度に厚生労働科学研究 (研究代表者 今井孝成) のもとで、第 1 版が作成され、臨床現場で一定の効果を上げてきた。しかし、昨今の食物アレルギーの臨床の進歩や実態に合わせて、内容が不十分であったりそぐわない点が見られるようになってきたりして、内容を改訂する必要が出てきた。

B. 研究方法

手引き 2008 作成委員会を中心に、現在医師 6 名、栄養士 7 名 (病院 3 名、教育機関 2 名、学校 1 名、栄養士会 1 名)、心理士 1 名で食物アレルギーの診療や指導に長けている委員を招集し、作成委員会を構成し作成した。草案を相模原病院内で作成し、それを委員に送付し意見を募りながら、版を改定した。

C. 研究結果

手引き 2008 から大幅に改定され、主な改訂は以下のとおりである。まず栄養士に食物アレルギーの一般的な知識を得てもらうために、診療の手引き 2011 から抜粋および簡素化



した情報をP2-3に食物アレルギーの基礎知識として掲載した。続くP4食物アレルギーの治療管理は今回新たに組み込んだページであり、従来の栄養指導より一歩踏み込んで必要最小限の除去から“食べられる範囲”という概念を提唱し、次の世代の食物アレルギーの診療を紹介した。P5-6は食物アレルギーの栄養指導の目的および指導の実際とP7の乳児期の栄養指導は理解を促すような追加説明を加えながら、前の版の内容を踏襲して掲載した。P12の加工食品のアレルギー表示は最新情報を加えつつ前版とほぼ変える必要はなかった。P13は保育所、幼稚園、学校における役割として、前版にはなかった内容を加えた。P14が栄養士の視点で患者や保護者を支援と題して前版を踏襲して作成された。また参考資料も全般に改定された。

D. 考察, E. 結論

今後臨床現場で利用される中で、食物アレルギーの栄養指導の更なる発展に寄与するものと考ええる。実際に現場の栄養士の声を吸い上げながら、難易度や内容に関して検証を加え、次の版改訂を考えていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

15) 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.

16) 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

9) 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

10) Ebisawa, M; Sato, S; Utsunomiya, T; Imai,

T; Mita, H; Kajiwara, 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

11) Hayashi, N; Yanagida, N; Goto, M; Imai, T; Utsunomiya, T; Sato, S; Ogata, M; 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

12) Goto, M; Sato, S; Imai, T; Yanagida, N; 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

13) Iikura, K; Sato, S; Yanagida, N; 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

14) Sato, S; Yanagida, Imai, T; Iikura, K; Goto, M; Utsunomiya, T; Shukuya, 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

15) 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

16) Makiko Goto, Sakura Sato, Takanori Imai, Tomohiro Utsunomiya, Takatsugu Komata, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa: Rush oral immunotherapy (ROIT) for anaphylactic type

- of peanut allergy in Japanese children,
The 16th Asia Pacific Association of
Pediatric allergy, Respirology and
Immunology. Fukuoka, Japan. 2011/10/28
- 17) Takanori Imai, Chizuko Sugizaki,
Motohiro Ebisawa : Food Allergy in Japan,
The 16th Asia Pacific Association of
Pediatric allergy, Respirology and
Immunology. Fukuoka, Japan. 2011/10/29
- 18) 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
- 19) Takatsugu Komata, Miho Hasegawa, 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
- 20) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

食物アレルギーの耐性化と食事指導に関する研究
 —食物負荷試験の結果に基づいた具体的な摂取指導方法の評価—

研究分担者 伊藤 浩明 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科
 研究協力者 漢人 直之 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科
 小林 貴江 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科

研究要旨

食物経口負荷試験の結果に基づき、定量的にアレルゲン食品を摂取して、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、アレルゲン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。

A. 研究目的

従来、除去食の解除を進める場合には、「加工品に含まれる程度から」「加熱されて低アレルゲン化されたものから」という食事指導が広く行われている。しかし、その指導は摂取量の定量性に欠けるため、指導の妥当性に関する評価が困難で標準的な指導方法を確立するためのエビデンスが得られなかった。そこで我々は、鶏卵、うどん、牛乳を定量的に直接摂取して、安全性を評価しながら次第に増量する食事指導を開発している。

本研究では、昨年度報告した負荷試験の結果に基づく食事指導を継続し、外来で摂取量をしだいに増量している症例について、その安全性と有効性を検討した。

B. 研究方法

対象は、当科でゆで卵白、うどん、牛乳の経口負荷試験を行い、負荷陽性者の中でも2g以上の摂取を開始できる基準（後述）に該当する106名（鶏卵40名、小麦35名、牛乳31名）である。

負荷試験は、微量・1・2・5・10・20gの20分ごと漸増を基本とするオープン法で、負荷陰性であれば最終負荷量から解除を開始している。負荷陽性者は、誘発症状グレード（1, 2, 3）に応じて、最終負荷量の1/2、1/4、1/8の安全係数をかけて摂取開始量とした。この基準で摂取開始量が2gに満たない症例については、負荷試験前の除

去を継続した。

表1 対象者のプロフィール

食物	鶏卵	小麦	牛乳
人数	40	35	31
月齢	35.5 (14-114)	24.0 (11-128)	45 (12-118)
総IgE値	346 (6-16000<)	181 (20-2544)	285 (49-6555)
特異的IgE (UA/ml)	卵白 11.5 (1.0-100<) OVM 5.7 (0.65-71.8)	小麦 7.22 (0.43-85.8)	牛乳 5.01 (0.64-100<)
合併食物アレルギー	牛乳: 16 小麦: 2	鶏卵: 24 牛乳: 15	鶏卵: 22 小麦: 5
摂取開始量	2g: 23人 5g: 13人 10g: 4人	2g: 15人 5g: 14人 10g: 6人	2g: 16人 5g: 4人 10g: 11人

中央値(範囲)

最終負荷量	負荷試験結果				
	陰性	摂取を開始する量			
		グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
20g	20g	10g	5g	2g	
10g	10g	5g	2g		
5g	5g	2g	完全除去の継続		
2g	2g				

図1 負荷試験結果に基づく摂取指示量
 (グレーに相当する症例を対象としている)

家庭で摂取する食品は、鶏卵は調理法を指示したゆで卵・炒り卵・薄焼き卵、牛乳は牛乳又はヨーグルト、小麦はうどんなど、アレルゲン食品そのものを原則とし、外来受診のたびに摂取記録を医師と栄養士が確認した。摂取記録から5～10回安全に摂取できたことが確認されたものについては、摂取量を約1.2倍ずつ増量するとともに、

そのタンパク質量を超えない範囲でその他の調理方法や加工食品を解除する食事指導を行った。

指導後 6 か月の時点で摂取記録とアンケートに基づいて摂取到達量及び誘発症状について評価した。

C. 研究結果

負荷試験から 6 か月後における各食物の摂取到達量を図 2 に示す。到達量は症例によってばらつきが大きいですが、指導に沿って順調に増量できた目安として、摂取開始量から 5 倍以上に増量できた患児は全体の 45%で、ほぼ年齢相当の 1 食分まで到達した患者も認められた。一方で、摂取開始量からあまり増量が進まず、2 倍量にも到達していない患児が 20%存在した (表 2)。食物の種類による到達量の差は認めなかった。また、摂取開始量による増量割合の違いも認めなかった ($p=0.267$, Kruskal-Wallis test)。

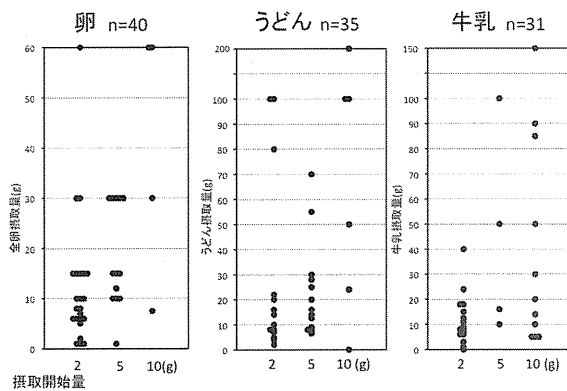


図 2 6 か月後までの摂取到達量 (摂取開始量ごとに示す)

表 2 摂取開始量から、6 か月後摂取到達量の増量割合 人数 (%)

増量割合	鶏卵 n=40	小麦 n=35	牛乳 n=31	合計 n=106
5倍以上	18 (45%)	17 (49%)	13 (42%)	48 (45%)
2倍未満	6 (15%)	7 (20%)	8 (26%)	21 (20%)

増量経過中に症状の誘発を 1 回も経験していない患児の割合は、鶏卵 27.5%、小麦 51.4%、牛乳 9.7%で、小麦は鶏卵 ($p<0.05$) や牛乳 ($p<0.01$ by χ^2 検定) に比較して誘発症状をおこす割合が有意に少ない結果となった。

症状誘発の大部分は口周囲の軽微な発赤などで、79 人 (75%) は薬剤の使用を一度も必要とせず、 $\beta 2$ 刺激薬の使用が 4 人、念のため病院に受診した者は 3 人 (合計 4 回) であった (表 3)。

表 3 6 か月後までの誘発症状と処置

		鶏卵 n=40	小麦 n=35	牛乳 n=31
症状経験回数	0	11(27.5%)	18(51.4%)	3(9.7%)
	1	4	1	4
	2~3	13	3	10
	4~5	5	3	5
	6~10	4	6	7
	11回以上	3	4	2
抗ヒスタミン薬	使用なし	33(82.5%)	21(60.0%)	25(80.6%)
	1回	2	5	2
	2回	0	3	3
	3回以上	5	1	1
その他	β -2内服・吸入	1	2	1
	受診	2(4回)	1	0

D. 考察

今回の食事指導では、多くの症例は計画したアレルギー食品の摂取を開始し、重篤な誘発症状なく増量できることが確認された。

指導した通りに増量できなかった症例が約半数存在したが、その理由は重篤な症状誘発ではなく、軽微な症状が気になることと、本人がアレルギーを含む食品を食べたがらないことであった。

食事指導の中では、こうした定量的なアレルギー食品の摂取指導と同時に、その許容量を超えない範囲でアレルギーを含む様々な調理や加工食品の摂取を広げていく食事指導を実施している。

摂取可能なアレルギー量を医師が明確に指示し、安全性に関する責任を持つことで、管理栄養士は食事内容を広げる指導に安心して力を発揮することが可能となり、診療の効率化と患者の満足度の向上にも貢献できた。

それまで除去を強いられていた食品をある程度まで摂取できるようになると、患児と家族の食生活は大幅に改善する。完全に解除ができなくても食生活に満足感があり、患児が卵料理や牛乳を摂取することを好まない場合、除去解除のゴール設定に迷うことも多かった。

このように解除を進める食事指導と、緩徐な経口免疫療法の区別は、現在大きく混乱している。今回の検討では、重い食物アレルギー児を対象から除外する基準を設けている。さらに、摂取量の増量を必ずしも強制せず、患者の自主性を尊重して指導している。その意味で我々は、この方法を除去解除のための食事指導と位置づけている。

しかし施設によっては、重症食物アレルギー児

に対して、極微量のアレルゲン摂取から「解除の指導」が実施されている。一方で、食物アレルギー診療ガイドラインでは、経口免疫療法の範囲を明確に定義することなく「一般臨床では推奨しない」と記載されているために、除去食の解除を指導すること自体、躊躇する風潮も生まれている。

今後、「経口免疫療法」と「解除のための食事指導」の双方から、エビデンスに基づいた検討を進める中で、それぞれの位置づけが明確に示されていくことが肝要であろう。

E. 結論

今回検討した食事指導は、軽症の食物アレルギー患児に対して、アレルゲン量を定量的に摂取しつつ、解除を進める上で有用であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 17) 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* 128(3), 673-5, 2011.
- 18) 尾辻健太、二村昌樹、漢人直之、林啓一、伊藤浩明. ω -5 グリアジン特異的 IgE 抗体検査の臨床的有用性について. *アレルギー* 60(8), 971-982, 2011.
- 19) 榎村春江、小田奈穂、近藤亜子、小林貴江、安井正宏、漢人直之、伊藤浩明. 食物経口負荷試験の結果に基づいた摂取指導方法の開発. *食物アレルギー研究会会誌* 11(2), 55-56, 2011.
- 20) 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* 158, 71-76, 2012.
- 21) Ito K, Futamura M, Moverare R, et al. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clinical and Molecular Allergy* 10, 1, 2012.
- 22) 羽根田泰宏、伊藤浩明. 食物アレルギーにおける除去食解除の進め方. *小児科* 53(1), 97-104, 2012.

2. 学会発表

- 21) 伊藤浩明. 経口免疫療法の課題 (Con の立場

から). 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉, 2011, 5 月

- 22) Ito K, Kando N, Kobayashi T, Yasui M, Tanaka A. Specific IgE to ω -5 gliadin as a predictive marker for tolerance to wheat allergy. *EAACI* 2011, Istanbul, 2011. 6 月
- 23) Brostedt P, Sjölander S, Ericson C, Holtz A, Carlsson R, Ito K. Measurement of IgE to purified sesame seed proteins in sera from sesame allergic Japanese children. *EAACI* 2011. Istanbul, 2011. 6 月
- 24) 伊藤浩明. Oral Food Challenge. 第 48 回日本小児アレルギー学会/第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会. 福岡 2011, 10 月.
- 25) 小林貴江、近藤亜子、小田奈穂、榎村春江、岩井明日香、前田徹、羽根田泰宏、安井正宏、漢人直之、伊藤浩明. 食物経口負荷試験後のアレルゲン食品摂取指導について. 第 48 回日本小児アレルギー学会. 福岡, 2011, 10 月
- 26) 日野明日香、前田徹、羽根田泰宏、小林貴江、安井正宏、漢人直之、伊藤浩明. 食物経口負荷試験における新たなスコアリングシートの提案と検討. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2011, 11 月
- 27) 榎村春江、小田奈穂、近藤亜子、小林貴江、安井正宏、漢人直之、伊藤浩明. 食物経口負荷試験の結果に基づいた摂取指導方法の開発 - 第二報. 第 12 回食物アレルギー研究会. 東京, 2012, 2 月
- 28) Eriksson B, Lundberg M, Tanaka A, Takahashi H, Morita E, Ito K. High molecular weight glutenin, Tri a 26, is an important allergen component in children with immediate allergy to wheat. *AAAAI* 2011. Orland, 2012, 3 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

食物アレルギーの感作発症予知と免疫療法の開発

—特に、経口免疫寛容誘導—

研究分担者 近藤 直実 岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授
 研究協力者 松井 永子 岐阜大学医学部附属病院 小児科 臨床准教授
 金子 英雄 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部 臨床研究部長
 大西 秀典 岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床講師
 加藤 善一郎 岐阜大学医学部附属病院 小児科 准教授

研究要旨

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。

A. 研究目的

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、食物アレルギー患者予防と治療を独創的に進める。

B. 研究方法

(1) 食物アレルギーの感作発症予知

出生コホート研究および健診で追跡して食物感作状況と食物アレルギー発症の有無について調査する。臍帯血、その後の採血などを用いて特異的 IgE 抗体および各種の遺伝子を検索し、関連を調査する。

(2) 免疫療法（経口免疫寛容誘導）の開発

食物アレルギーに対する免疫療法を開発する。この方法は経口免疫寛容を誘導する免疫療法である。①原因食品（ミルクなど）少量投与法および②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）投与のうち、②の方法を用いて、その前後の臨床データと経過を追跡する。（倫理面への配慮）

本研究は倫理審査委員会において承認を得て、十分に個人情報保護などに配慮して行った。

C. 研究結果

(1) 食物アレルギーの感作発症予知

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（表 1）などについての関連を検討し、表 2 に示すような発症候補マーカーが示され

た。

表 1

今回対象としている遺伝子解析			
遺伝子	SNPs	coding	non-coding
IL-12beta	C3757T		●
IL-4Ralpha	V50I	●	
IL-13	R110Q	●	
TGFbeta1	T509C		●
IFNgammaR1	L467P	●	
LT C4S	A-444C		●
IL-18	C-133G		●
CD14	T-159C		●
TLR1	T-2192C		●
TLR6	T-2078A		●
TLR10	I775L	●	
ADRB2	R16G	●	

表 2

食物アレルギー発症との関連(候補のまとめ)			
問診			
父母のアレルギー(FA 含む)		あり	○
IgE		30 IU/ml 以上	○
牛乳 RAST		2 以上	○
卵白 RAST		2 以上	○
遺伝子			
ADRB ₂	R16Q	GG	○
IL-12	C3757T	TT	(○)
IL-13R	R110Q	AA	(○)
CD14	T-159C	TT	(○)

()は候補

(2) 免疫療法（経口免疫寛容誘導）の開発

経口免疫寛容誘導の方法のうち平成 23 年度は、②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）を投与して経過を追った。当

該食品の作成については、1. 牛乳アレルギー患児の末梢リンパ球からβラクトグロブリンに反応するT細胞クローンを樹立し、βラクトグロブリンオーバーラップペプチド刺激に対する反応及びアラニンスキャンなどを行うことにより、βラクトグロブリンタンパクのT細胞エピトープを決定した。2. この結果をもとにして、T細胞エピトープを温存し、B細胞(IgE)エピトープを分解するように、βラクトグロブリンを酵素で処理して作成した。3. この食品のT細胞反応の温存とIgE反応の消失または減弱を確認し、かつ安全性を確認した。(以上既報) 4. 本食品を、牛乳アレルギー患児に一定のプロトコール(表3)に従って投与し、経過を追った。5. その結果、現在までにプロトコールが終了できた8例中7例でβラクトグロブリン負荷の閾値が上昇した。2例は症状発現のため中止した。6. さらにカゼイン改変ミルクが作成できたので、臨床検討をすすめている(表4)。

表3

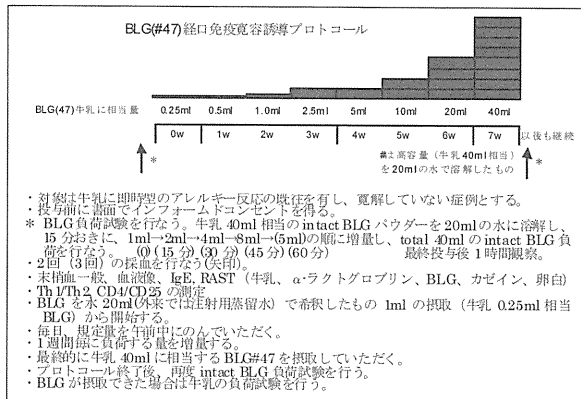
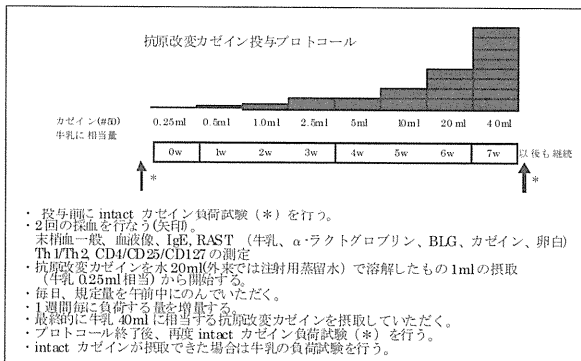


表4



D. 考察

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)が作成できたので臨床検討をすすめている。

E. 結論

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について検討を進め、いずれも良好な成果が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N: A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 129:578-580 (2012)
- Ozeki M, Fukao T, Kondo N: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med* 364:1380-1382 (2011)
- An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K, Kondo N: Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. *Int J Mol Med* 27:795-801 (2011)
- Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kondo N: Antigen-specific immune response to endotoxin-free recombinant P34. *Allergy* 66:985-986 (2011)

2. 学会発表

- 近藤直実, 金子英雄, 大西秀典, 松井永子, 森田秀行, 加藤善一郎: シンポジウム13(食物アレルギー-これからの展望、ガイドライン2011に向けて): 食物アレルギーの病態解析に基づく経口免疫寛容誘導食品(食べて治す食品)開発への道. 日本アレルギー学会春季臨床大会(第23回)(2011年5月14日, 千葉)
- 近藤直実: シンポジウム17(免疫療法その機序と効果): 免疫療法の基礎的背景. 日本アレルギー学会秋季学術大会(第61回)(2011年11月12日, 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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—

研究分担者 宇理須 厚雄 藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院 小児科
研究協力者 柘植 郁哉 藤田保健衛生大学 医学部 小児科
近藤 康人 藤田保健衛生大学 医学部 小児科

研究要旨

近年、食物アレルギーに対するアレルゲン特異的経口免疫療法が注目され、有効性を示す報告が集積されつつあるが、安全性や効果の永続性など解決すべき課題は多い。我々は、今年度も、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てるべく、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ヵ月で34.1%、3ヵ月で76.4%が陰性化し、6ヵ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ヵ月で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ヵ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ヵ月の時点で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対する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。

A. 研究目的

食物アレルギーの有効な根治療法は確立していないが、近年アレルゲン特異的免疫療法が注目され、有効性を示す報告が集積されつつある。我々も、キューピー株式会社研究所との共同研究により低アレルゲン化された加熱脱オボムコイド卵白を開発し、これを用いた1ヵ月間の経口免疫療法により、約50%の症例で卵白経口負荷試験の陰性化を認めた。さらなる改良が求められるが、アレルゲン特異的免疫療法の機序は必ずしも明らかではなく、したがって理論的な根拠に基づいて免疫療法を改良することは困難な状況にある。

本研究では、今年度も味、作製方法などの点で改良したオボムコイド減量加熱鶏卵を用いたアレルゲン特異的免疫療法を継続した。併せて、免疫療法の改良に供するため、治療前後で各種免疫学的パラメーターを解析して、寛容導入のメカニズムを検討した。

B. 研究方法

1) 対象

対象は下記の4項目すべてを満たす症例とする。

- ① 90℃15分加熱全卵によって経口負荷試験が陽性。
- ② かぼちゃに対するアレルギーがない。
- ③ オボムコイド減量加熱全卵（1個相当）による経口負荷試験が陰性。
- ④ 年齢は5歳から20歳。

2) オボムコイド減量加熱全卵を用いた免疫療法の実施方法

オボムコイド減量加熱全卵はキューピー株式会社により、鶏卵を90℃60分加熱後、布袋に入れ、数回、水で洗浄することによって作製され、提供された。オボムコイド減量加熱全卵（鶏卵1/2個相当）あるいはプラセボであるパンプキ

ンパウダーを、4週間を1クールとして連日摂取する（全量摂取群）。オボムコイド減量加熱全卵を、全量は食べられなかった症例は、希望があれば、食べられる少量より開始し漸増を試みた（減量群）。

3) 経口負荷試験

オボムコイド減量加熱全卵の4週間連日摂取後に、90°C15分加熱鶏卵（鶏卵1個相当）による経口負荷試験を実施する。

4) 免疫学的パラメーターの検討

加熱全卵負荷試験施行前には毎回採血し、卵白及びオボムコイド特異的IgG、IgG4、IgEの測定、卵白及びオボムコイドによる好塩基球活性化試験、卵白刺激末梢血単核球(PBMC)のサイトカイン産生を検討した。卵白存在下16時間培養したPBMCでは、QuantiGene Plex (Panomics)を用いたcytokine関連33遺伝子発現の同時定量を行った。卵白存在下7日間培養したPBMCでは、培養上清はProcarta Cytokine Assay kit (Panomics)を用いた36 cytokineの同時定量を行い、かつ、CFSE dilution assayを用いて、細胞質内7サイトカインの検討を行った。

統計解析はSPSS (SPSS Inc.)を用い、Kruskal Wallisの検定およびJonckheere-Terpstraの傾向検定で行った。

C. 研究結果

1) 負荷試験陰性化率

80名（男児43名、女児37名、年齢4-19歳、平均8.2歳）が研究に参加した。うち18名は免疫療法に用いるオボムコイド減量加熱全卵の負荷試験で陽性反応を示したが、その中で希望した9名はオボムコイド減量加熱全卵を減量して接種する免疫療法を行った。8名は15分加熱卵白負荷試験で陰性であったため、除外した。残る51名は封筒法により無作為に、22名は実薬群、30名は偽薬群に割り振り、28日間の連続摂取を行った。これまでのまとめでは、実薬群の累積陰性化率は、1ヵ月で10/48(20.8%)、2ヵ月で15/44(34.1%)、3ヵ月で26/34(85.2%)であり、偽薬群では1/30(3.3%)で、実薬との間に有意差が認められた(χ^2 検定、 $p=0.019$)。オボムコイド減量加熱全卵全量摂取が可能であった群は、6ヵ月までに全例が陰性化したが、減量した群は、10ヵ月で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。

2) 特異的IgG, G4, A, E

免疫療法に伴う特異的IgG、G4、A、Eの検討では、卵白およびオボムコイド特異的IgGとIgG4が、免疫療法の継続により有意に増加していたが、卵白およびオボムコイド特異的IgEには、有意な変化は認められなかった。

3) 卵白及びオボムコイドによる好塩基球活性化

卵白及びオボムコイドによる好塩基球活性化を、CD203cを指標に、Flow Cytometryにより解析した。アレルゲン希釈系列の中で最大となった時のCD203c陽性細胞(%)を指標とすると、卵白、オボムコイド刺激ともに、治療後2ヵ月と3ヵ月の間に有意な低下が認められた。

4) 卵白刺激により誘導されるサイトカインの変化

卵白刺激により誘導されるサイトカインについて、培養16時間後のmRNA、培養7日後の培養上清中たんぱく量および卵白刺激により増殖したCD4陽性細胞中の細胞質内サイトカイン陽性細胞(%)の3つの指標を検討した。

INF- γ は、細胞質内サイトカイン陽性細胞(%)および培養上清中濃度ともに治療により低下したが、IL-4の有意な変化は認められなかった。

抑制性サイトカインでは、培養上清中TGF- β が治療により増加する傾向($p=0.052$)を認めたが、IL-10の有意な変化は認められなかった。

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。

D. 考察

食物アレルギーの経口免疫療法は、通常、アレルゲンをそのまま用いることが多く、副反応を避けるため少量より漸増させる方法がとられるが、急速増量のみならず緩徐に増量しても、高率に、時に重篤な副反応を呈する。我々の方法は、低アレルゲン化した食物を同一量で継続するため、家庭で継続しても副反応を認めず安全に免疫療法が遂行できた。

効果は、オボムコイド減量加熱全卵が全量摂取できた例では、治療6ヵ月までに全例で加熱卵白経口負荷試験が陰性化したが、全量摂取できなかった例では、10ヵ月の治療で50%しか陰性化せず、重症例での有効性に課題が残った。

免疫学的なパラメーターの検討からは、治療に伴い、特異的IgG、IgG4が増加し、好塩基球活

性化試験が低下したが、特異的 IgE には変化がみられず、効果発現には阻止抗体などによる好塩基球やマスト細胞の反応低下が関与すると考えられた。また、これらは、アレルゲン特異的な T 細胞により調節されると考えられるが、SOCS ファミリーを介する制御も関与している可能性が示唆された。

E. 結論

低アレルゲン化食品を用いた免疫療法を行い、安全かつ高率に負荷試験の陰性化がえられたが、重症例に如何に対処するかなどの課題も残り、安全で有効な免疫療法の確立を目指し更なる検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 27) Watanabe S, Taguchi H, Temmei Y, Hirao T, Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Urisu A, Teshima R. Specific detection of potentially allergenic peach and apple in foods using polymerase chain reaction. *J Agric Food Chem.* 2012; 7; 2108.
- 28) Wakasa Y, Hirano K, Urisu A, Matsuda T, Takaiwa F. Generation of transgenic rice lines with reduced contents of multiple potential allergens using a null mutant in combination with an RNA silencing method. *Plant Cell Physiol.* 2011; 52:2190.
- 29) Kondo Y, Tanaka K, Inuo C, Tsuge I, Urisu A. A patient with salmon roe allergy showing taxonomy-unrelated cross-reactivity with sea urchin roe. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:283.
- 30) Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N; Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int.* 2011;60:221.
- 31) Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:210.
- 32) Taguchi H, Watanabe S, Temmei Y, Hirao T, Akiyama H, Sakai S, Adachi R, Sakata K, Urisu A, Teshima R. Differential detection of shrimp and crab for food labeling using polymerase chain reaction. *J Agric Food Chem.* 2011 ; 59:3510.

- 33) Torii S, Torii A, Itoh K, Urisu A, Terada A, Fujisawa T, Yamada K, Suzuki H, Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Nonaka A, Hatanaka M, Fujiwara S. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154:236.
- 34) Sicherer SH, Urisu A, Natural History and Prevention, Food Allergy, Ed; John M James, Wesley Burks and Philippe Eigenmann, Pub ;ELSEVIER, 251-264, 2011.

2. 学会発表

- 31) 成瀬徳彦, 小倉和郎, 小松原亮, 平田典子, 安藤仁志, 宇理須厚雄, 田中健一, 犬尾千聡, 湯川牧子, 近藤康人, 柘植郁哉, 小林幸子, 木村守 食物アレルギー 低アレルゲン化オボムコイド減量加熱全卵を用いた経口免疫療法の検討 第 23 回第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011 年 5 月 (千葉)
- 32) 成瀬徳彦, 小倉和郎, 平田典子, 鈴木聖子, 安藤仁志, 近藤康人, 宇理須厚雄, 田中健一, 中島陽一, 犬尾千聡, 柘植郁哉 食物(鶏卵、牛乳、小麦)アレルギーに対する緩徐漸増経口免疫療法の検討 第 48 回日本小児アレルギー学会 2011 年 10 月 (福岡)
- 33) 柘植郁哉, 田中健一, 野村孝泰, 犬尾千聡, 湯川牧子, 高松伸枝, 小倉和郎, 成瀬徳彦, 平田典子, 鈴木聖子, 安藤仁志, 近藤康人, 宇理須厚雄, 山田一恵, 小林幸子, 木村守 食物アレルギーの経口免疫療法 ;オボムコイド減量加熱全卵を用いた経口免疫療法の免疫学的検討 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

加工食品中の原因抗原量と耐性化に関する研究

研究分担者 伊藤 節子 同志社女子大学 生活科学部 食物栄養科学科
研究協力者 明石 真未 同志社女子大学 臨床栄養学研究室
矢寺 路代 同志社女子大学 臨床栄養学研究室

研究要旨

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を用いて検討中である。

A. 研究目的

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り、適切な食事指導を行うことにより安全に耐性誘導を図ることは極めて重要である。経口免疫療法による耐性誘導の試みの成果に関して専門施設からの報告が相次いでいるが、少なくとも急速法に関してはかなりのリスクを伴うことと、耐性を獲得する症例がある一方でその効果が一時的な減感作にとどまる例があることが明らかとなった。そこで、これまでに検討してきた食品の抗原性と生体が反応しやすい抗原コンポーネントのデータに基づいて、最も頻度の高い卵アレルギー児に関して安全に耐性誘導を図るための食事療法の確立を目的とした。

B. 研究方法

抗原量は原材料中のみならず「食べる」側から評価した。負荷試験と誤食時の症状誘発の有無と摂取食品中の抗原量の関係を卵白アルブミン（以下 OVA）とオボムコイド（以下 OM）について検討し、生体側の抗原特異的免疫反応は OVA、OM 抗原特異的 IgE 抗体測定（イムノキャップ®）と HRT シオ

ノギ®を利用した好塩基球ヒスタミン遊離試験（以下 HRT）にて検討した。

対象はイムノキャップ®クラス 6、HRT クラス 4 が 1 年以上続いており、自然経過としての耐性獲得が困難であると判断し、数年かけた漸増法を行うことについてインフォームドコンセントの得られた 15 例を対象とした。

C. 研究結果

負荷試験、誤食時のデータを分析し、各症例に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）によるグレード 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摂取量を決定することができた。

卵抗原コンポーネントに対する免疫学的反応をイムノキャップ®で検討するとほぼ全例でタンパク質含有量の多いコンポーネント OVA に対する抗体価の方が含有量の少ない OM に対する抗体価より高かった。HRT では OVA と OM に対してほぼ同等、低濃度域では OM に対してより高い反応性が認められ、加熱抗原による刺激では OM に対してのみ反応する症例がさらに多くなった。

加熱調理・加工食品中の OVA、OM 量は加熱調理の条件と副材料の影響により、低アレルゲン化のパターンが大きく異なっていた。1 例をあげると“加熱卵料理”である固ゆで卵と炒り卵では OM 量はほぼ同等であるが、OVA 量は 1,000 倍近く異

なっていた。この抗原性の差を利用した食事指導により安全に耐性獲得できた症例を分析すると、OMの耐性獲得を先に誘導し、その後にOVAの耐性獲得を図ると耐性誘導しやすいことが明らかとなった。

各症例について、外来受診時に重症度に応じた初期抗原量の設定と漸増幅を決定することにより安全に実施できた。イムノキャップ®クラス6、HRTクラス4の15例に抗原量20 μ gを初期投与量とし、20~44ヵ月かけて増量中であるが、定期的に通院できた13例では順調に耐性獲得が進んでいる。経過中、口腔内違和感や軽度の腹痛を認めヒスタミンH₁受容体拮抗薬を内服した例はあったが誤食時以外に救急受診のエピソードはなかった。

血清総IgE値の平均値は若干低下したが、統計学的有意差はなかった(図1)。

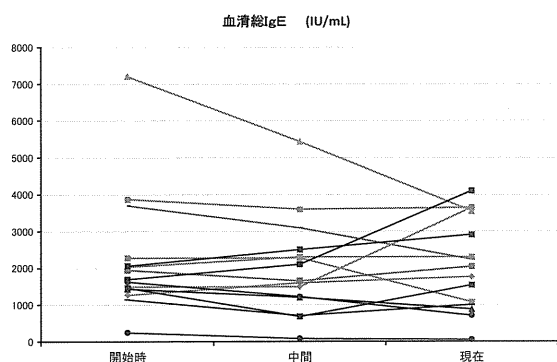


図1 治療経過中の血清総IgE値の変化

イムノキャップ®で測定した卵白特異的IgE抗体(≡OVA特異的IgE抗体)は最初は全例100UA/mLを超えており、中間データで7例、最終データでも6例で100UA/mLを超えていたが、両者とも治療前に比べて有意に($p < 0.01$)低下していた(図2、統計処理上>100UA/mLを100UA/mLとした)。

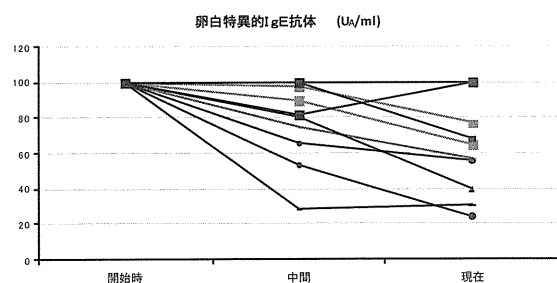


図2 治療経過中の卵白(≡OVA)特異的IgE抗体価

イムノキャップ®で測定したOM特異的IgE抗体の変化を図3に示す。中間時点でも治療前と比

べて有意に($p < 0.01$)に低下していたが、最新データではさらに低下が認められ($p < 0.001$)、OVAよりも先に低下する傾向があることが明らかとなった。これはOMの耐性誘導を先に図るように治療食品を設定した効果である可能性が高いが、OMの抗体価の方がもともと低いことも関与していると考えられる。

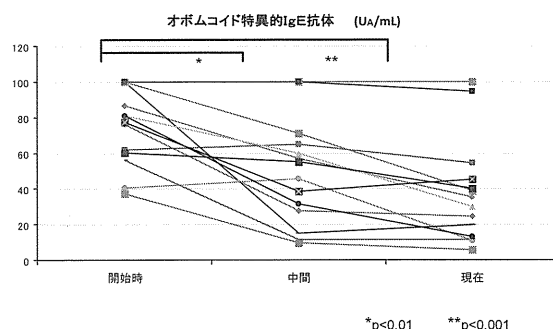


図3 治療経過中のオボムコイド特異的IgE抗体の変化

D. 考察

卵アレルギー児では負荷試験および誤食時の抗原量をもとに安全に摂取できる抗原量の設定が可能になり、調理条件の異なる食品中の卵抗原コンポーネント別抗原量の測定結果と生体側の反応性の違いを利用して安全に耐性誘導を図るための食事療法をほぼ確立することができた。

牛乳、小麦についても安全性を第一にして検討中であり、生体側の抗原コンポーネント別の反応性と食品中の抗原性と量を的確に把握することが耐性誘導の成否の鍵を握っていると考える。

E. 結論

卵に関しては、最重症例においても数年かけて安全に耐性誘導を図るための食事指導法をほぼ確立できた。今後の課題はこの治療の標準化と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を用いて検討中である。牛乳、小麦に関しても食事指導法の確立が急務である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

35) 伊藤節子. 「食べる」側から見た食品の抗原性の評価と調理による低アレルゲン化：抗原コンポーネントレベルにおける検討と臨床応

- 用. 日小ア誌 2011;25:63-7
- 36) 伊藤節子. 食物アレルギーと治療. 小児科 2011;52:175-82
- 37) 伊藤節子. 食物アレルギー: 治療の基本と早期治療介入の重要性. アレルギー 2011;60:1495-503
- 38) 伊藤節子. IgE-mediated food allergy の原因抗原診断におけるピットフォール. 日小ア誌 2011;25:665-73
- 39) 伊藤節子. 乳汁栄養は将来のアレルギー疾患発症に関連するか? 周産期医学 2011;41:633-7
- 40) 伊藤節子. 卵アレルギー. 小林陽之助監修 「保護者と学校の先生に伝えたい食物アレルギーの基礎知識」 p.11-14 診断と治療社, 2011年4月
- 41) 伊藤節子. 食物経口負荷試験により適切な診断・食事療法を行うことができた小児食物アレルギー症例. 田中清、松末智、本田佳子編「ケースで学ぶ栄養管理の思考プロセス第4巻」 p. 59-69、文光堂、2011年6月

2. 学会発表

- 34) 伊藤節子. アナフィラキシーの病態から見た予防と対策. 第8回京都小児救急疾患研究会. 京都国際ホテル、2011年5月14日
- 35) 伊藤節子. 食品中のアレルゲン評価システム. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会テーマ館セミナー. 幕張メッセ国際会議場 2011年5月15日
- 36) Ito S. Evaluation of modified basophil histamine release test at the antigen component level in the management of patients with egg allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2011, 2011/6/14 Istanbul, Turkey
- 37) 伊藤節子. 食物アレルギーの栄養指導の方向性～食品のアレルゲン交換表の活用を含めて～第114回日本小児科学会学術集会分野別シンポジウム「食物アレルギー」、グランドプリンスホテル新高輪、2011年8月12日
- 38) 伊藤節子. 耐性獲得を目指した治療における卵抗原量に基づく食事療法の有用性と安全性: 卵白 Immuno CAP クラス6の卵アレルギー児における検討、第48回日本小児アレルギー学会、福岡国際会議場、2011年10月30日
- 39) 伊藤節子. 「食べること」を目指した食物アレルギーの治療における好塩基球ヒスタミン遊離試験の活用. イブニングシンポジウム「I型アレルギーとアレルギー検査(ヒスタミン遊離試験を中心に)」、第61回日本アレルギー学会秋季学術大会、グランドプリンスホテル新高輪、2011年11月10日
- 40) 伊藤節子. 抗原量に基づく漸増法による食事療法の安全性と耐性獲得からみた有用性:

重症卵アレルギー児における検討. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会、グランドプリンスホテル新高輪、2011年11月12日

- 41) 伊藤節子. 食物アレルギーの治療. 第12回食物アレルギー研究会. 昭和大学上條講堂. 2012年2月18日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし