

201126005B

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21～23年度 総合研究報告書

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（減感作）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—-----13

— 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 —15

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-----19

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-----22

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-----27

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-----30

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-----33

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-----37

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-----40

9. 新生児ミルクアレルギーの前方視的検討

板橋 家頭夫-----45

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-----49

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-----53

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物

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」の平成 21 年度から 23 年度までの 3 年間にわたる総合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 期目の今回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 3 年間に渡り研究を進めてきた。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。鶏卵・牛乳・小麦・ピーナッツと治療範囲を広げ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。また、経口免疫療法の効果を経過観察・検証していくのには 3 年間では短すぎるので、5 期目の研究として食物アレルギーの管理・診断・治療に焦点を絞り、活動を継続していくつもりである。

分担研究者・研究協力者のご協力により 3 年間の研究成果を取り込み医師向けには“食物アレルギーの診療の手引き 2011”、栄養士・患者向けには“食物アレルギーの栄養指導の手引き 2011”として情報発信することができた。

総合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における成果を報告書としてまとめた。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、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耐性化に関して小麦OITは明らかな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。

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。

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
亀山 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(穉山、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)

ー1. 急速経口免疫(減感作)療法(ROIT)の治療経過に関する検討ー

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。

ー2. 急速経口免疫(減感作)療法の作用機序の解明ー

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。

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。

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－

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。

平成 21・22・23 年度の 3 年間に渡り日本小児科学会研修指導施設を対象に前年度に行われた食物経口負荷試験の実施状況について郵送で調査を行った。3 年間で実施施設数は漸増し、対象施設中実施施設は 6 割程度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)

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。

□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)

【即時型食物アレルギー症状に対する抗ヒスタミン薬の効果】

抗ヒスタミン薬内服が即時型食物アレルギー症状を抑制する可能性があるが、実際に検証されたことはない。対象は、原因抗原にアナフィラキシー既往がある 6 歳以上の鶏卵または牛乳完全除去の児 23 名(男/女=19/4、平均年齢 8.3±2.0 歳、鶏卵 8 名、牛乳 15 名)とした。抗ヒスタミン薬(Loratadine)ありとなしで 2 回負荷試験を行い、その効果を検証した。尚、負荷試験の間隔は平均 31.7 日であり、負荷はダブルブラインドで実施した。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多かった。牛乳は鶏卵に比べ、最大症状で有意に多彩な臨床像を呈した。抗ヒスタミン薬内服は皮膚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った。ただしアナフィラキシー症状の進行は抑制しても、停止させることはなかった。

【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する。

□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）

「正しい診断に基づいた必要最小限の食物除去」を実践し、さらに除去食の解除を進めるために、食物経口負荷試験の結果を基にした食事指導の方法を検討した。平成 21 年度には、食物アレルギー患者の食生活の実態を調査し、患者は指示された以上の食物を制限していることが明らかとなった。平成 22-23 年度には、鶏卵・小麦・牛乳の経口負荷試験が陽性であった患児の中で、閾値量と症状グレードから 2g 以上の摂取開始が可能であった 106 人を対象として、摂取量を増量していく食事指導を行った。その結果指導 6 か月後には 45%の患者が摂取量を 5 倍以上に増量することができ、70%の患者は何らかの症状を報告したが、いずれも軽微で反復しないものであった。

解除を進めにくい主な理由は軽微な症状への不安と、本人がアレルゲンを含む食品の摂取を好まないことにあり、解除を目指す食事指導のゴール設定は今後の検討課題になると思われた。

□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た。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、候補マーカーが示された。免疫療法（経口免疫寛容誘導）のうち、①少量投与法に加えて、②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）

近年、食物アレルギーに対する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、より安全な経口免疫療法を目指して、加熱し、かつオボムコイドを減量することにより低アレルゲン化した鶏卵を用いた経口免疫療法を行うとともに、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）を対象とした。低アレルゲン化鶏卵（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 細胞の有意な低下が認められた。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経過は一般に良好であるが、過敏な状態に陥った症例では 100 μ g から 1mg 程度の微量の抗原を含む食品によりアナフィラキシー反応が惹起されることがある。このような重症例に対して食品中の抗原量の測定結果をもとに、安全かつ適切な食事指導を行い耐性獲得を図るために必要な条件を明らかにすることを目的とした。抗原性の評価は食品中の抗原量の定量により行い、個々の患児の反応の閾値の関係については、HRT シオノギ®の変法により抗原コンポーネントレベルで評価した。その結果、卵に関しては最重症例でも長時間かけて摂取抗原量を漸増することにより安全に耐性獲得を図ることが可能であった。この方法は安全性が高いばかりでなく、単なる減感作ではなく耐性獲得を目指したものである。抗原コンポーネントレベルにおける食品の低アレルゲン化と摂取抗原量をもとに行う食事指導により、安全に耐性の獲得を図ることが可能である。

□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)

本研究は遺伝子多型を用いた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てより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。我々は inflammasome の構成成分である NALP3 に注目し、その遺伝子多型と食物誘発アナフィラキシー発症との関連 (リスクアレル=gain of function) を報告した (JACI 2009; 124(4):779-85)。さら

に好酸球性食道炎の関連遺伝子 TSLP の遺伝子多型 rs2416258 と食物誘発アナフィラキシーとの関連 (P =0.0012) を見いだした。さらに近年の大規模な 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 (P=0.0092), RORA (P=0.015), TSLP (P=0.022) との間に弱い関連を認め、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)。今後これらについては結果の検証を進めて行く。

□新生児ミルクアレルギーの前方視的検討 (板橋)

平成 21 年度研究では新生児に安全に実施可能な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。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。このプロトコールは本研究班によるコンセンサスに基づいたものであり、必ずしも十分なエビデンスに基づいた標準的方法とは言えないため、今後症例の集積による有用性・安全性の検証が必要である。

平成 22 年度・23 年度は本プロトコールを含む標準化された診断・治療指針に基づく前方視的全国調査を実施し、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。アレルギー検査では、全例でリンパ球刺激試験 (antigen specific lymphocyte stimulation test; ALST) が実施された。

抗原負荷試験は 52 例に実施され、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。また抗原特異的 IgE の感度は 0%、特異度は 93%、便中好酸球の感度は 42%、特異度は 54%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、

改めて診断の Gold Standard は抗原負荷試験である事が示された。軽症例に対する抗原負荷試験は安全に実施可能と考えられる。負荷試験による正確な診断は新生児・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 β -カロテン摂取により、腸管免疫系において卵白アルブミン (OVA) 投与後の CD11c⁺B7-H1⁺細胞を誘導し、その細胞によって OVA 特異的制御性 T 細胞が誘導され、全身免疫系に OVA に対する免疫寛容作用が伝達される可能性が示唆された。

魚卵解析 本研究では、リポビテリン (Lv) が β' -コンポーネント (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、これら間に交差反応性が成立している可能性を示唆した。

□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リポゾームに 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。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て経鼻粘膜投与する方法は、調節作用を持つ CD8 陽性 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。

E. 結論

3 年間にわたる研究班の各分担の研究計画は順調に遂行された。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明らかとなり追跡調査を予定している。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後の負荷試験)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(食べていれ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。

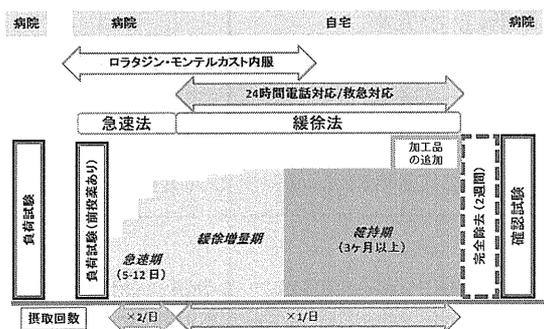


図 当科におけるOITのプロトコル

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。年度別の累積実施症例数を表1に、患者背景を表2に示す。

表1 年度別累積実施症例数

	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ	合計
H21年度	21	34	0	0	55
H22年度	44	71	13	4	132
H23年度	59	90	24	15	188

表2 患者背景

	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ
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(Ub/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発現閾値	31.1±21.7g	23.0±17.2ml	19.6±15.9g	1.7±1.4g

(mean±SD)

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。

表3 出現症状の重症度の評価表

	軽症	中等症	重症
皮膚症状	赤み・じんましん・発疹 かゆみ	部分的、散在性 軽度のかゆみ	全身性 強いのかゆみ
粘膜症状	口唇、目、顔の腫れ 口、喉の違和感	口唇、まぶた全体の腫れ 口、喉のかゆみ、違和感	顔全体の腫れ 飲み込みづらい
消化器症状	腹痛 嘔吐・下痢	強い腹痛(がまんできる) 嘔気、単回の嘔吐	明らかな腹痛 複数回の嘔吐・下痢
呼吸器症状	咳 喘鳴、呼吸困難	単発 —	連続、咳込み β吸入で改善する
全身症状	血圧低下 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

また出現症状の重症度の評価法を表3に示す。

(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

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) ピーナッツ

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%、ADRO.5%であった。また退院時にピーナッツ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年後にピーナッツ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)、ピーナッツ(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%、ピーナッツ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、ピーナッツ・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.* 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) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J.: Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan, *Allergy.* 2011 Oct;66(10):1287-95.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Akiyama H, Imai T, Ebisawa M.: Japan food allergen labeling regulation-history and evaluation, *Adv Food Nutr Res.* 2011;62:139-71.
- 10) Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey RF.: Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report., *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1119-1128. e12.
- 11) 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.: TSLP Promoter Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Bronchial Asthma., *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 Jul 23.

[Epub ahead of print]

- 12) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Kurosaka N, Yanagida N, Utsunomiya T, Iguchi M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M : Basophil Activation Marker CD203c Is Useful in the Diagnosis of Hen's Egg and Cow's Milk Allergies in Children, *International Archives of Allergy and Immunology*. 2010 ; 152(1) : 54-61
- 13) Sato Y, Akiyama H, Matsuoka H, Sakata K, Nakamura R, Ishikawa S, Inakuma T, Totsuka M, Sugita-Konishi Y, Ebisawa M, Teshima R. : Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy., *J Agric Food Chem*. 2010 ; 58(12) : 7180-6
- 14) Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akasawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Toshishige Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara M, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S : Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008, *Pediatrics International*. 2010 ; 52 : 319-326
- 15) Fiocchi A(Chair), Brozek J, Schünemann H(Chair), Bahna SL, Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzman MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Ranc F, Sampson H, Stein A, Terracciano L, Vieths S: World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines, *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 ; 21 (Suppl. 21) : 1-125
- 16) 緒方美香, 宿谷明紀, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 今井孝成, (海老澤元宏) ほか.. 乳児アトピー性皮膚炎における Bifurcated needle を用いた皮膚ブリックテストの食物アレルギーの診断における有用性 (第 2 報) -牛乳アレルギー-. *アレルギー* 2010 ; 59 (7) : 839-846.
- 17) 緒方美香, 宿谷明紀, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 今井孝成, (海老澤元宏) ほか.. 乳児アトピー性皮膚炎における Bifurcated needle を用いた皮膚ブリックテストの食物アレルギーの診断における有用性 (第 2 報) -牛乳アレルギー-. *アレルギー* 2010 ; 59 (7) : 839-846.
- 18) Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita F, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y and Tamari M : Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 ; 124(4) : 779-785
- 19) Ebisawa M : 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*. 2009 ; 58(4) : 475-483
- 20) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M : Usefulness of Wheat and Soybean Specific IgE Antibody Titers for the Diagnosis of Food Allergy, *Allergology International*. 2009 ; 58(4) : 599-603
- 21) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Makoto Kameda M, Kimie Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Yoshihara S, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakamura Y, Ziegler SF, and Tamari M : Functional analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells , *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*. 2009 ; 40(3) : 368-74
- 22) 西牟田敏之, 佐藤一樹, 海老澤元宏, 藤澤隆夫, 水内秀次, 池田政憲 ほか.. Japanese Pediatric Asthma Control Program(JPAC) と Childhood Asthma Control Test(C-ACT)との相関性と互換性に関する検討. *日本小児アレルギー学会誌* 2009 ; 23(1) : 129-138.
- 23) 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* 2009 ; 58(5) : 524-536.
- 24) 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* 2009 ; 58(7) : 779-789.
- 25) 林典子, 今井孝成, 長谷川実穂, 黒坂了正, 佐藤さくら, 小俣貴嗣, (海老澤元宏) ほか.. 食物アレルギー児と非食物アレルギー児の食生活の QOL(Quality of life)比較調査. *日本小児アレルギー学会誌* 2009 ; 23(5) : 643-650.

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; 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
 - 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 immunotherapy (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 Japanese Survey on Immediate Type Food Allergy, XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico. 2011/12/5
 - 12) 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
 - 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 up of Pediatric Food Allergy Patients, XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico. 2011/12/6
 - 14) Motohiro Ebisawa : Allergen Component and Cross Reactivity, XXII World Allergy Congress. Cancun, Mexico. 2011/12/8
 - 15) 海老澤元宏 : 食物アレルギーにおける免疫療法の取り組み, 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 品川. 2011.11.12
 - 16) 海老澤 元宏 : 食物アレルギーの診断の進歩, 第114回日本小児科学会学術集会. 港区. 2011.8.12
 - 17) 海老澤 元宏 : 食物アレルギーと気管支喘息, 第28回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会. 横浜. 2011.6.4
 - 18) 海老澤 元宏, 西間 三馨, 秋山 一男 : アナフィラキシーへの対策, 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 幕張. 2011.5.15
 - 19) 海老澤 元宏 : 食物アレルギー・アナフィラキシー, 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 幕張. 2011.5.14
 - 20) 海老澤元宏 : 保育園・幼稚園における植毛アレルギー対応ガイドライン, 第11回食物アレルギー研究会. 品川区. 2011/2/19
 - 21) 海老澤元宏 : 社会的対応の重要性とその実際, 第19回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会. 京都. 2011/2/13
 - 22) Motohiro Ebisawa : Food allergy; Diagnosis and treatment, WAO International Scientific Conference 2010. Dubai, UAE. 2010/12/5
 - 23) Motohiro Ebisawa : FOOD CHALLENGES -GETTING IT RIGHT, APCAACI 2010. Singapore. 2010/11/7
 - 24) Ebisawa M : Patterns of allergy in Japan, Symposium on Frontiers in Food Allergen Risk Assessment. Nice, France. 2010.10.20-22
 - 25) Motohiro Ebisawa : ROUND TABLE CMA as a global challenge in Asia, ADVERSE REACTIONS to BOVINE PROTEINS The 2nd Milan International Meeting. Milan, Italy. 2010.2.5-6
 - 26) Motohiro Ebisawa : Clinical diagnosis of CMA In vivo tests: specific IgE from ImmunoCAP to component-resolved diagnosis, ADVERSE REACTIONS to BOVINE PROTEINS The 2nd Milan International Meeting. Milan, Italy. 2010.2.5-6
 - 27) 海老澤元宏, 今井孝成 : 社会的対応の充実, 第47回日本小児アレルギー学会. 横浜. 2010.12.4
 - 28) 海老澤元宏, 今井孝成 : 食物アレルギー ; 園・学校での対応, 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2010.11.27
 - 29) Motohiro Ebisawa : Diagnosis of Food Allergy; Probability curves, CRD, and Food provocation tests, 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2010.11.25
 - 30) 海老澤元宏 : 保育園でのアレルギー対応 (案), 第10回食物アレルギー研究会. 旗の台. 2010.2.13
 - 31) 海老澤元宏 : ガイドライン再考-最新の我が国のガイドラインと海外のガイドラインの比較-1. 小児喘息, 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会.

東京. 2010/7/3

- 32) Motohiro Ebisawa : Session 4: Wheat and rice allergy, World Allergy Congress 2009. Buenos Aires, Argentina. 2009/12/10
- 33) Motohiro Ebisawa : Exercise and allergy, The 17th Annual Meetings of Japan Society of Exercise and Sports Physiology . Tokyo . 2009. 7. 25-26
- 34) Motohiro Ebisawa : Clinical problems of food allergy in Japan , XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Warszawa, Poland. 2009/6/8
- 35) Motohiro Ebisawa : Japanese asthma guideline, The Allergy and Immunology Society of Thailand. Bangkok, Thailand. 2009/4/30
- 36) Motohiro Ebisawa : Food Allergy, The Allergy and Immunology Society of Thailand . Bangkok, Thailand. 2009/4/30
- 37) 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. 2009/10/30
- 38) 海老澤元宏 : 運動とアレルギー, 第 17 回日本運動生理学会大会. 港区. 2009/7/25
- 39) 海老澤元宏 : 学校での食物アレルギーへの対応 (学校生活管理指導表) について, 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 岐阜市. 2009/6/4
- 40) 海老澤元宏 : アナフィラキシーの誘発予防と治療 (エピペン、学校ガイドラインも含め), 第 26 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会. 福岡市. 2009/5/30

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増った例：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増った例：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

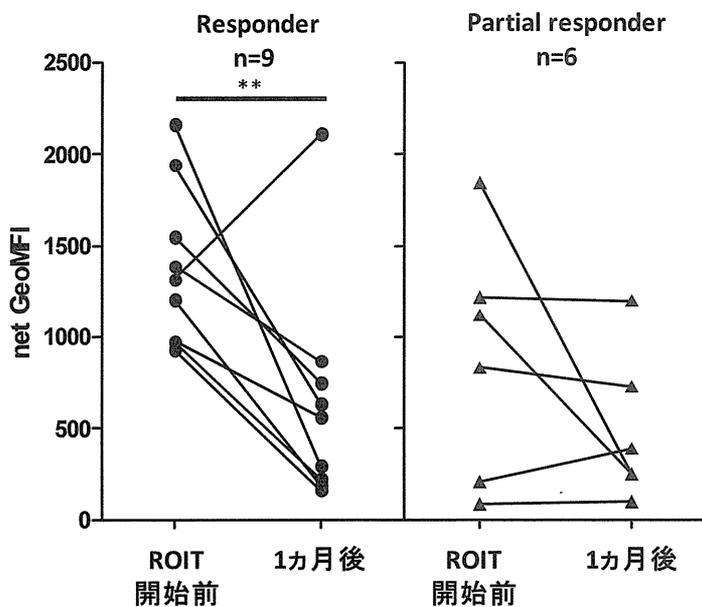
G. 研究発表

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

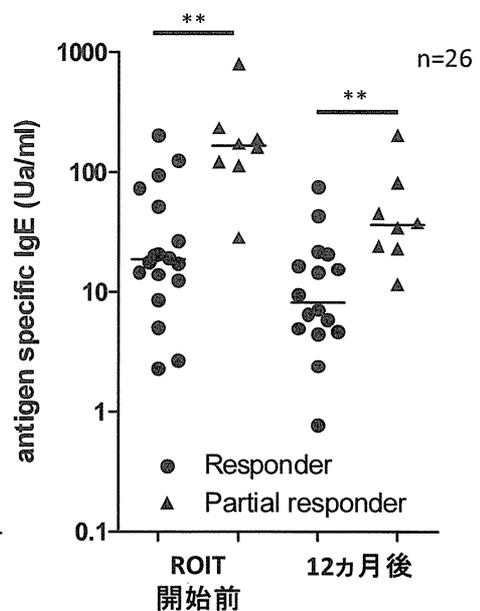
H. 知的財産権の出願・登録状況

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、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。

平成 21・22・23 年度の 3 年間に渡り日本小児科学会研修指導施設を対象に前年度に行われた食物経口負荷試験の実施状況について郵送で調査を行った。3 年間で実施施設数は漸増し、対象施設中実施施設は 6 割程度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。

— 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ー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。