

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でも 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・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。

#### C. 研究結果, D. 考察

調査対象施設数、回答施設数、回収率、負荷試験実施の有無を表 2 および図 1 に示す。各年度で対象施設数および回収率が異なるが、3 年間で実施施設数は漸増し、対象施設中実施施設は 6 割程度であった。

表 2 実施施設数の推移

	対象施設	回答施設	回収率	食物経口負荷試験実施			回答なし
				実施	実施なし	実施不明	
H20年度	513	368	71.7%	51.5% (264)	20.3% (104)	0% (0)	28.3% (145)
H21年度	522	435	83.3%	59.4% (310)	23.8% (124)	0.2% (1)	16.7% (87)
H22年度	513	425	82.8%	60.6% (311)	21.6% (111)	0.6% (3)	17.2% (88)

%=施設数/回答施設

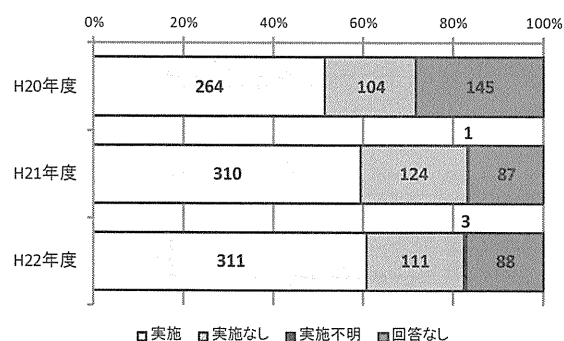


図 1 実施施設数の推移

対象施設中、入院負荷試験を実施している施設は H20 年度 220 か所 (42.9%)、H21 年度 253 か所 (48.5%)、H22 年度 262 か所 (51.1%)、外来における負荷試験を実施している施設は H20 年度 192 か所 (37.4%)、H21 年度 232 か所 (44.4%)、H22 年度 222 か所 (43.3%) であった。図 2 に H22 年度の各割合を示す。

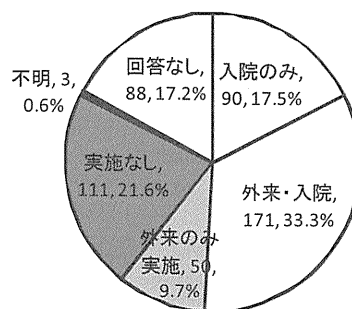
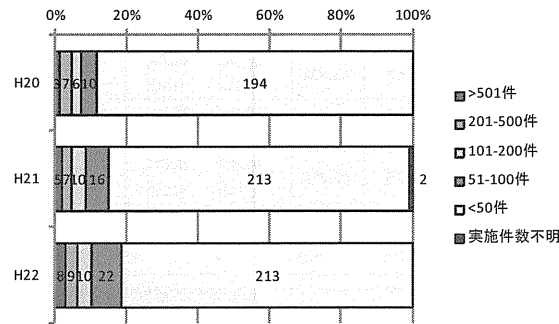


図 2 負荷試験種別 実施施設の割合

年間の負荷試験実施数について図 3 に示す。入院負荷試験および外来負荷試験ともに年間 50 症例以下の施設が多数であり、症例数の経験が豊富な施設は多くはない。しかし、3 年間の推移を見ると 50 症例以上を扱う施設は増加傾向にあり、501 件以上の施設も入院負荷試験において 3, 5, 8 施設、外来負荷試験において 2, 2, 5 施設と増加している。

入院



外来

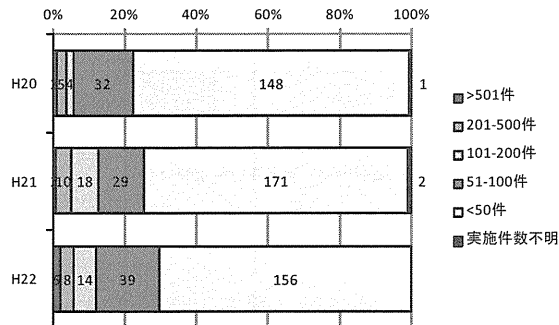


図3 年間の負荷試験実施数

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

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

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3)。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4)。

表3 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 関西医科大学滝井病院	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 富城県立こども病院	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4 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。私たちは、2年度目から本研究班に参加した。2年度目に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3年度目に本実験を行った。

### 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・g/ml)および卵白アルブミン抗原(200・g/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, Kajiwarana 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, Kajiwarana 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.
- 15) Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T. Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med* 2010;207:2675-2687.
- 16) Miyamoto T, Muneta T, Tabuchi T, Matsumoto K, Saito H, Tsuji K, Sekiya I. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in nucleus pulposus cells in rabbits. *Arthritis Res Ther* 2010;12: R206.
- 17) Oboki K, Ohno T, Kajiwarra N, Arae K, Morita H, Ishii A, Nambu A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Saito H, Nakae S. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107: 18581-18586.
- 18) Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, Saito H, Matsuda A. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. *J Immunol* 2010;185: 5743-5750.
- 19) Yamada Y, Matsumoto K, Hashimoto N, Saikusa M, Homma T, Yoshihara S, Saito H. Effect of Th1/Th2 Cytokine Pretreatment on RSV-Induced Gene Expression in Airway Epithelial Cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;154: 185-194.
- 20) Takeichi T, Sugiura K, Muro Y, Matsumoto K, Ogawa Y, Futamura K, Kaminuma O, Hashimoto N, Shimoyama Y, Saito H, Tomita Y. Overexpression of LEDGF/DFS70 Induces IL-6 via p38 Activation in HaCaT Cells, Similar to that Seen in the Psoriatic Condition. *J Invest Dermatol* 2010;130: 2760-2767.
- 21) Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Manki A, Masuko I, Futamura M, Narita M, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010;163: 1127-1129.
- 22) Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H. Analysis of signal transduction pathways involved in anti-CD30 mAb-induced human eosinophil apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 Suppl 1: 2-8.
- 23) Futamura K, Orihara K, Hashimoto N, Morita H, Fukuda S, Sagara H, Matsumoto K, Tomita Y, Saito H, Matsuda A. beta2-Adrenoceptor agonists enhance cytokine-induced release of thymic stromal lymphopoietin by lung tissue cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152: 353-361.
- 24) Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis* 2010;31: 504-511.
2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
- 1) W003/000286 好酸球増多性疾患治療薬
- 2) 特許公開 2010-207200 アトピー素因判定マーカー、アレルギー性皮膚疾患素因判定マーカー及びそれらの使用法
- 3) 特許公開 2009-014524 アレルギー疾患推定マーカー及び治療効果判定マーカー、並びに、それらの利用方法
- 4) 特許公開 2007-143544 乳酸菌のスクリーニング方法
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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 実徳	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**

**【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考えている。

## 【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】

### A. 研究目的

これまで即時型食物アレルギー症状に対する抗ヒスタミン薬の影響に関する検討はない。もし抗ヒスタミン薬の内服をしながら負荷試験を実施した方が、症状の発症リスクを下げられたり、症状が出現するにしても重篤度を下げられたりするのであれば、今後の食物アレルギーの管理の方法に大きな変化を与えうる可能性がある。そこで今回我々は、抗ヒスタミン薬の内服が“ある”場合と“ない”場合の2回の食物負荷試験を短期間に連続して同一患者に対して実施し、抗ヒスタミン薬の症状誘発閾値などに与える影響を検証した。

### B. 研究方法

対象は、原因食物抗原に対してアナフィラキシー既往がある6歳以上の鶏卵もしくは牛乳を完全除去している児23名（男/女=19/4、平均年齢 $8.3 \pm 2.0$ 歳、鶏卵8名、牛乳15名）とした。対象のアレルギー疾患合併率は、気管支喘息11名、アトピー性皮膚炎14名、アレルギー性鼻炎10名、アレルギー性結膜炎6名であった。

対象は全例経口減感作療法の適応確認を兼ねた食物負荷試験であったため、抗原特異的IgE値やアナフィラキシー（以下An）プレもしくはショックの既往回数など、通常食物負荷試験適応患者よりも重症例である。

食物負荷試験はダブルブラインド法（負荷食物は鶏卵、牛乳それぞれQP社製の乾燥冷凍粉末を用いた）で行った。食物負荷試験の陽性基準は、経口減感作療法の適応確認を兼ねていたため、軽症症状では中止せず中等症以上をもって判断した。

抗ヒスタミン薬はLoratadineを用いプラセボを置かず、内服が“ある”場合と“ない”場合の2回実施した。内服が“ある”場合はLoratadineを3日以上内服後に食物負荷試験を実施した。2回の食物負荷試験の感覚は平均31.7日（7～121日）であった。

検討項目は、症状誘発閾値（初発症状および最大症状）、症状誘発までの時間（初発症状、最大症状）、初発及び最大症状の臓器別症状出現頻度、アドレナリン使用率と使用時間とした。尚、本検討は当院の倫理委員会の承認を得、保護者のインフォームドコンセントを得て行った。統計分析は連続変数がStudent t test、名義変数はカイニ

乗テストを実施し、 $p < 0.05$ で統計学的に有意とした。

### C. 研究結果

#### 1) 鶏卵負荷試験

##### ①初発症状と抗ヒスタミン薬の効果

抗ヒスタミン薬内服群と非内服群間で、初発症状の出現時間、誘発閾値、出現症状に何れも有意差を認めなかった。

##### ②全身症状と抗ヒスタミン薬の効果

抗ヒスタミン薬内服群と非内服群間で、全身症状の出現時間、誘発閾値、出現症状、アドレナリン使用、および使用時間の何れも有意差を認めなかった。

#### 2) 牛乳負荷試験

##### ①初発症状と抗ヒスタミン薬の効果

抗ヒスタミン薬内服群が有意に初発症状の出現時間が遅く（19.6vs.46.8min）、誘発閾値量も有意に多かった（4.8vs.15.7ml）。出現症状に有意差は認めなかったが、皮膚症状の出現頻度が抗ヒスタミン薬内服群に少ない傾向を認めた。

##### ②全身症状と抗ヒスタミン薬の効果

抗ヒスタミン薬内服群が有意に全身症状の出現時間が遅く（70.2vs.100.9min）、誘発閾値量も有意に多かった（9.9vs.22.5ml）。出現症状に有意差を認めなかったが、粘膜症状の出現頻度が抗ヒスタミン薬内服群に少ない傾向を認めた。また、アドレナリン使用頻度に有意差を認めなかったものの、使用時間は抗ヒスタミン薬内服群が有意に遅かった（63.5vs.110.5min）。

#### 3) 負荷食物別の発現症状の比較

初発症状は、鶏卵負荷試験が牛乳負荷試験に比べて、消化器症状の出現頻度が有意に多かった。

最大症状は、牛乳負荷試験が鶏卵負荷試験に比べて、粘膜、呼吸器皮膚症状の出現頻度が有意に多い傾向であり、逆に消化器症状が少ない傾向であった。尚、ショック症状の出現頻度には有意差を認めなかった。

### D. 考察, E. 結論

鶏卵負荷試験において、抗ヒスタミン薬の事前内服による負荷試験への影響は認めなかった。しかし、牛乳負荷試験においては、抗ヒスタミン薬内服群が、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。また初発症状として皮膚症状が少なく、最大症状として粘膜症状が少ない傾向を認めた。さらにア



ドレナリン投与時間が有意に長かった。

鶏卵は牛乳に比べ、初発、最大症状とも、消化器症状が有意に出現しやすい。牛乳は鶏卵に比べ、最大症状で有意に多彩な臨床像を呈する。

負荷試験における抗ヒスタミン薬の事前内服は皮膚症状や粘膜症状の出現を抑制し、経口食物負荷試験の症状閾値に影響を与える可能性がある。ただし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いので注意が必要である。

抗ヒスタミン薬の効果の抗原差があり、鶏卵負荷で抗ヒスタミン薬の有無で誘発症状に差を認めないのは、抗原の誘発症状臓器特異性や抗ヒスタミン薬の効果臓器特異性に起因する可能性がある。

### 【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高くない症例群に対し、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。

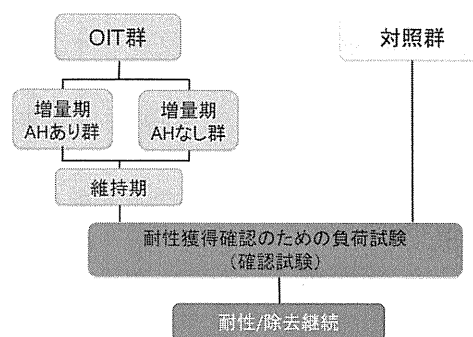


図 1 Protocol 1

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連日行い、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。

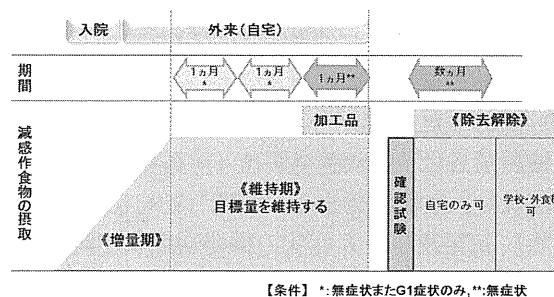


図 2 Protocol 2

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・じんま疹・腫隆 かゆみ	部分的、散在性 軽度のかゆみ	全身性 強いかゆみ
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	弱い腹痛（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	鼻汁、鼻閉、くしゃみ 咳	あり 単発	犬の吠え様の咳 β吸入で改善する
全身症状	意識状態 意識状態	やや元気がない	意識低下、または意識消失、失禁

※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変化する。(H. Sampson Pediatrics 2003;111:1621-8 22頁)

### 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、

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=8	
	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

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。

表3 抗原別群別経過中の症状誘発および加療率

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	3.6	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

#### 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4 抗原別初回確認試験の結果

抗原群	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。更には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

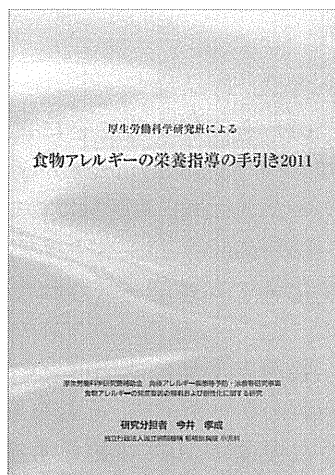
食物アレルギーの栄養指導の手引きは 2008 年度に厚生労働科学研究（研究代表者 今井孝成）のもとで、第 1 版が作成され、臨床現場で一定の効果を上げてきた。しかし、昨今の食物アレルギーの臨床の進歩や実態に合わせて、内容が不十分であったりそぐわない点が見られるようになっていたりして、内容を改訂する必要がある。

#### B. 研究方法

手引き 2008 作成委員会を中心に、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的に改定された。

#### 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ます。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

（海老澤分担報告書参照）

#### 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

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

「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る。

### A. 研究目的

食物アレルギーの診療の基本は、「正しい診断に基づいた必要最小限の食物除去」に集約される。本研究では、食物アレルギー患者に対する食事指導の中でも、除去食を必要最小限として、さらに解除に導く方法を開発することを目的とした。

平成 21 年度には、食物アレルギー患者の除去食の実施状況や発育に対する影響を調査した。

平成 22 年度からは、食物経口負荷試験の結果に基づいて、陰性者のみならず、負荷陽性者に対しても安全性を確保した摂取指導の方法を検討した。さらに平成 23 年度には、食事指導を継続して解除を進めるための方法を検討した。

### B. 研究方法

食物アレルギー患者 327 名 (0-20 歳) を対象として、卵、牛乳、小麦、大豆、そば、「魚類、魚卵、甲殻類、貝類」、「野菜」、「果実」、「種実・木の実類」の 9 種類の食品群について食物除去の状況をアンケート調査し、診療録に記載されている医師の指示と比較検討した。

平成 22-23 年度には、ゆで卵白・うどん・牛乳の経口負荷試験陽性者の中で、図 1 に示す基準から摂取を開始できる患児 106 名 (表 1) を対象に、除去食解除のための食事指導を行った。

食事指導では、調理法を指示したゆで卵・炒り卵・薄焼き卵、うどん、牛乳又はヨーグルトといったアレルゲン食品そのものを定量的に摂取することを基本として、摂取毎に誘発症状などを日誌に記録した。5-10 回無症状で摂取できれば、

摂取量を約 1.2 倍増量することを許可し、安全性が確認できた量を超えない範囲でアレルゲンを含むその他の調理や加工食品の解除を指導した。指導 6 か月後における摂取量と誘発症状について評価した。

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

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)

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)

### C. 研究結果

患者の申告による除去食品数は、医師の指示よりも多く、患者は実際の診断以上に食物を制限する傾向にあることが明らかとなった (図 2)。

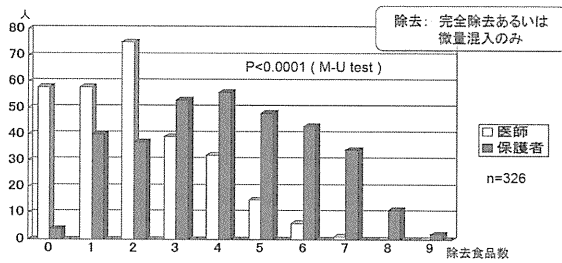


図2 除去食品数-医師の指示と患者の自己申告の違い

食物アレルギー患者の身長 SD スコアは平均  $-0.42 \pm 1.0$  で、対照とした眼科受診患者よりも有意に低かった (図3)。

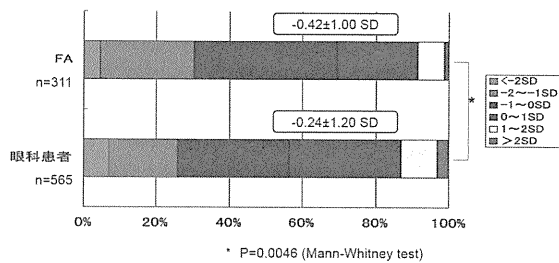


図3 食物アレルギー患者の身長 SD スコア

除去の解除指導を進めた結果、6か月後に摂取開始量より5倍以上に増量できた患児は全体の45%であった。一方、2倍まで増量できなかった患児が20%存在した (図4)。

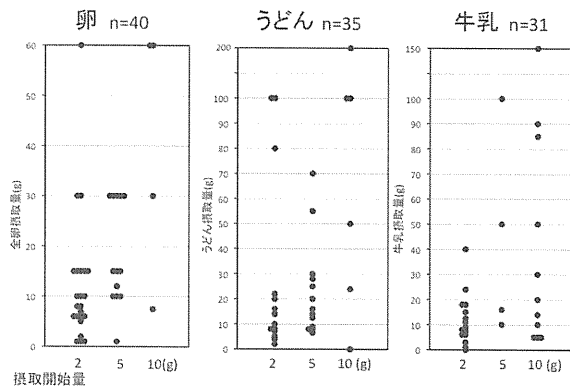


図4 6か月後までの増取到達量

6か月間間の増量中に症状の誘発を1回以上報告した患児は全体の70%であったが、その多くは口腔内違和感や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2)。

表2 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	$\beta$ -2内服・吸入	1	2	1
	受診	2(4回)	1	0

#### D. 考察

本研究により、食物アレルギー患者は実際の診断よりも多くの食物を除去する傾向があり、摂取可能な食品について具体的に指導する必要性が明らかとなった。

食物アレルギーの正確な診断と食事指導のためには、食物経口負荷試験が決め手となる。経口負荷試験が陰性であれば解除を進めることが可能であるが、その際にも具体的な食事指導を行わないと解除が進まないことも多い。さらに本研究では、負荷陽性者に対しても安全性を確保できる条件で解除を進める食事指導を検討した。

そのためには、敢えてアレルゲン食品を定量的に直接摂取することを基本として摂取可能な量を明確にした上で、それを超えない範囲でアレルゲン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た。

摂取許容量を医師が明確に指示することで、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った。安全性の評価も明確になり、指導の標準化を目指したエビデンスが得られやすくなった。

今回の食事指導では、重篤な誘発症状なく概ね安全に摂取を進められたが、6か月間で完全に解除が進む症例は稀であった。保護者が増量をためらう理由の多くは、稀に軽微な症状を感じることにあった。完全に解除ができなくても患児の食生活には満足感があり、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している上に、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。

#### E. 結論

本研究では、食物負荷試験の結果を基にして、必要最小限の食物除去から除去食を解除していくための食事指導の方法を検討し、多くの患児が安全に解除を進められることを確認した。こうした食事指導と、より重症者に対する経口免疫療法の異同について、今後一層の検討とコンセンサスの形成が求められる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 25) Ito K, Urisu A: Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. *Allergology International* 58, 467-474, 2009.
- 26) 伊藤浩明: 食物アレルギー診療のエンドポイント. *アレルギー* 58(12), 1557-1567, 2009.
- 27) 高岡有理、二村昌樹、坂本龍雄、伊藤浩明 遷延する牛乳アレルギーの予後に関連する因子の検討. *アレルギー* 59(11), 1562-1571, 2010.
- 28) 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.
- 29) 尾辻健太、二村昌樹、漢人直之、林啓一、伊藤浩明.  $\omega$ -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.
- 30) 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.
- 31) Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. Clinical Utility of IgE Antibodies to  $\omega$ -5 Gliadin in the Diagnosis of Wheat Allergy: A Pediatric Multicenter Challenge Study. *Int Arch Allergy Immunol* 158, 71-76, 2012.
- 32) 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.
- 33) 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

- 26) 漢人直之、二村昌樹、尾辻健太、平山美香、伊藤浩明. 食物アレルギー児の成長発育に関するアンケート調査. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 秋田, 2009, 10 月.
- 27) K Otsuji, M Hirayama, N Kando, K Ito, T Muto, T Sakamoto. Introduction of Allergenic Food after Positive Oral Food Challenge Test. AAAAI 2010, New Orleans, 2010. 2 月
- 28) 漢人直之、尾辻健太、武田将典、伊藤浩明. 当科における食物アレルギーに対する急速経口免疫療法の経験. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2010, 11 月.
- 29) 榎村春江、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 11 回食物アレルギー研究会, 東京, 2011, 2 月.
- 30) 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.
- 31) 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ギー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
- 32) 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

#### 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。

### 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。

6ヶ月時と1歳2ヶ月時のそれら食物抗原特異的IgEの陽性率を検討した。卵白 RAST 陽性の頻度が最も多く、全体の30~40%程度であった(表1)。

次に、食物アレルギー発症と遺伝子多型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。

### 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

食物アレルギーについて、生後6ヶ月時と1歳2ヶ月時と3歳時に、卵白、牛乳、小麦、大豆の4項目の食物抗原特異的IgEを測定した。生後

表1 食物抗原特異的 IgE 陽性の人の数と割合

生後6ヶ月	Class 1以上を(+)		Class 2以上を(+)		
	人数	割合	人数	割合	
卵白	67人/171人	39.20%	58人/171人	33.90%	
牛乳	18人/171人	10.50%	18人/171人	10.50%	
小麦	9人/121人	7.40%	5人/121人	4.10%	
大豆	1人/171人	0.60%	1人/171人	0.60%	
1歳2ヶ月	卵白	67人/151人	44.40%	50人/151人	33.10%
	牛乳	31人/151人	20.50%	17人/151人	11.30%
	小麦	14人/151人	9.30%	5人/151人	3.30%
	大豆	8人/151人	5.30%	4人/151人	2.60%
3歳	卵白	40人/76人	52.6%	30人/76人	39.50%
	牛乳	25人/76人	32.9%	14人/76人	18.40%
	小麦	14人/76人	18.40%	7人/76人	9.20%
	大豆	6人/76人	7.9%	5人/76人	6.6%

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			
IgE		30IU/ml以上	○
牛乳 RAST		2以上	○
卵白 RAST		2以上	○
遺伝子			
ADRβ <sub>2</sub>	R16Q	GG	○
IL-12	C3757T	TT	(○)
IL-13R	R110Q	AA	(○)
CD14	T159C	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①原因食品（ミルク）少量投与法で一定の成果が得られた（表 3）。

表 3 プロトコルに参加した牛乳アレルギー患者 10 名

プロトコル最後まで終了（100ml まで牛乳摂取が可能）	8 名
プロトコル施行中に症状の誘発なし	5 名
プロトコル施行中に症状の誘発あり	3 名
2.5ml に増量時に口腔周囲の皮疹出現	1 名
5ml に増量時に口腔周囲の皮疹出現	1 名
20ml に増量時に口腔周囲の皮疹出現	1 名
プロトコルの途中で中止	2 名
5ml に増量時に尋麻疹出現	1 名
20ml に増量時に口腔周囲の皮疹出現	1 名

②さらに、経口免疫寛容誘導改変食品（抗原エpite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piteープを決定した。2. この結果をもとにして、T細胞エpiteープを温存し、B細胞(IgE)エpite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ル（表 4）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 5）。

D. 考察

食物アレルギー感作発症の候補マーカーにつき一部が明らかにされた。

牛乳アレルギー患者を対象に牛乳少量減感作療法が試行され、良好な結果と知見が得られた。

免疫療法（経口免疫寛容誘導）のうち、さらに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pite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piteープを修飾した新

表 4

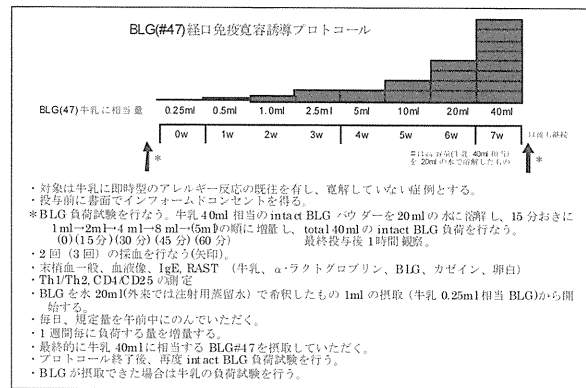
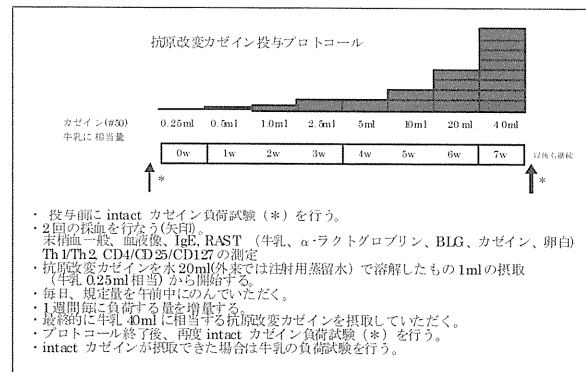


表 5



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積極的治療法（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

34) 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)

35) Ozeki M, Fukao T, Kondo N: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. N Engl J Med 364:1380-1382 (2011)

36) 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)

37) Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kondo N: Antigen-specific immune response to endotoxin-free recombinant P34. Allergy



- 66:985-986 (2011)
- 38) Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H: Pharmacogenetics of asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2:14-19 (2010)
- 39) Kondo N, Nishimura T, Nishimura S, Morikawa A et al. : Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int* 52:319-326 (2010)
- 40) Matsui E, Shinoda S, Fukutomi O, Kaneko H, Fukao T, Kondo N: Relationship between the benefits of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, and gene polymorphisms in children with bronchial asthma. *Experimental and Therapeutic Medicine* 1:977-982 (2010)
- 41) Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Orii KE, Li A, Kimura T, Hiroaki H, Kondo N, Shirakawa M: Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:10260-10265 (2009)
- 42) Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, Jin R, Kawamoto N, Asano T, Matsui E, Kasahara K, Kondo N: Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. *Allergol Int* 58:111-117 (2009)
- 43) Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, Kondo N: Age-related changes of transforming growth factor beta1 in Japanese children. *Allergol Int* 58:97-102 (2009)
- 44) Kondo N, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Kato Z, Ohnishi H, Nishimura A: Genetics of Pediatric Asthma. *Allergy Frontiers: Epigenetics, Allergens and Risk Factors* 1:189-203 (2009)

## 2. 学会発表

- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 川本美奈子, 大西秀典, 川本典生, 森田秀行, 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 白本誠, 岩砂眞一, 近藤直実: 母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 21 回) (2009 年 6 月 4-6 日, 岐阜)
- 36) 森本将敬, 松井永子, 川本典生, 櫻井里美, 金子英雄, 深尾敏幸, 岩砂眞一, 白本誠, 笠原貴美子, 近藤直実: TGF- $\beta$ 1 と年齢・喘息発症との関連性についての検討. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 21 回) (2009 年 6 月 4-6, 岐阜)
- 37) 近藤直実: 会長講演: アレルギーの患者と地球に優しい医療とその開発. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 21 回) (2009 年 6 月 5 日, 岐阜)
- 38) 近藤直実: シンポジウム 2: 乳幼児アトピー性皮膚

膚炎の悪化因子と予防. 日本小児皮膚科学会学術大会 (第 33 回) (2009 年 7 月 4 日, 幕張)

## 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- $\gamma$  陽性 CD4<sup>+</sup>T 細胞、および IL-17 陽性 CD4<sup>+</sup>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- $\gamma$  の有意な低下、TGF- $\beta$  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 signalling (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。

**A. 研究目的**

近年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。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、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試み、併せて、寛容導入のメカニズムを検討し、免疫療法の改良に供することを目的に、治療前後で各種免疫学的パラメーターを解析した。

**B. 研究方法**

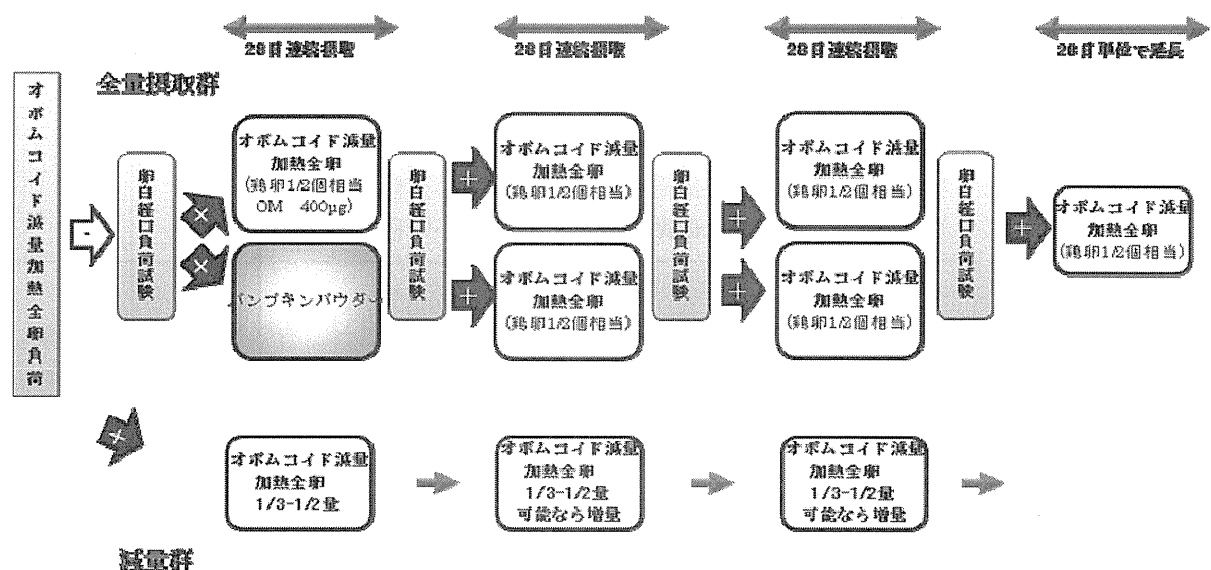
**1) 対象**

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℃15 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、25 名は実薬群、26 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 ヶ月で 10/48 (20.8%)、2 ヶ月で 15/44 (34.1%)、3 ヶ月で 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 ( $\chi^2$  検定、 $p=0.019$ )。治療開始時にオボムコイド減量加熱全卵の全量摂取が可能であった群は、6 ヶ月までに全例が陰性化した。減量した群は、10 ヶ月で 50% の陰性化率にとどまった。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。治療後の鶏卵負荷試験陽性者と陰性者を比較すると、負荷試験陰性者では CD203c の最大陽性%が有意に低下していた。経時的変化では、治療後 2 ヶ月と 3 ヶ月の間で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

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- $\gamma$  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- $\beta$  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 signalling (SOCS) -1、SOCS-5 発現が増加していた。

#### D. 考察

我々は従来加熱脱オボムコイド卵白を含有するクッキーを用いて鶏卵アレルギーに対する免疫療法を行い、加熱卵の負荷試験陰性化率 51.6% の成績を得てきた。今回は、この免疫療法の有効性を向上させる目的で、残存するオボムコイドのアレルゲン性をやや増加させた加熱鶏卵を用いた新たな免疫療法を試みた。オボムコイド含有量を従来 of 2 倍に増量するとともに、小麦と共存するとアレルゲン性が弱まるとされるため、クッキーへの混入は避けることとした。

新たな免疫療法での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 ヶ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 ヶ月の治療で 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

- 45) Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int.* 2009 58:485
- 46) Ito K, Urisu A. Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. *Allergol Int.* 2009 58:467.
- 47) Kondo Y, Nakajima Y, Urisu A et al. Short-term efficacy of tacrolimus ointment and impact on quality of life. *Pediatr Int.* 2009 ;51:385.
- 48) Kondo Y, Ahn J, Urisu A et al. Comparison of allergenic properties of salmon (*Oncorhynchus nerka*) between landlocked and anadromous species. *Allergol Int.* 2009;58:295.
- 49) Hino S, Matsubara T, Urisu A et al. Periodate-resistant carbohydrate epitopes recognized by IgG and IgE antibodies from some of the immunized mice and patients with allergy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;380:632.
- 50) Sakai Y, Ishihata K, Urisu A, et al. Specific detection of banana residue in processed foods using polymerase chain reaction. *J Agric Food Chem.* 2010 28;58:8145.
- 51) Nakamura R, Uchida Y, Urisu A, et al. Convenient and sensitive allergy test: IgE crosslinking-induced luciferase expression in cultured mast cells. *Allergy.* 2010;65: 1266.
- 52) Sakai S, Adachi R, Urisu A. et al. Enzyme-linked immunosorbent assay kit for the determination of soybean protein in processed foods: interlaboratory evaluation. *J AOAC Int.* 2010 93:243.
- 53) Kondo N, Nishimuta T, Urisu A, et al Japanese pediatric guidelines for the treatment management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int.* 2010 52:319.
- 54) Benhamou AH, Caubet JC, Urisu A. et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy.* 2010 65:28.
- 55) Watanabe S, Taguchi H, Urisu A et al. Specific detection of potentially allergenic peach and apple in foods using polymerase chain reaction. *J Agric Food Chem.* 2012; 7; 2108.
- 56) Wakasa Y, Hirano K, Urisu A et al. 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.
- 57) Kondo Y, Tanaka K, Urisu A et al. A patient with salmon roe allergy showing taxonomy-unrelated cross-reactivity with sea urchin roe. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:283.