

D. 考察

経口免疫療法では、最新の知見に基づいた安全性を最重視したプロトコルにて、万全の体制のもとに行い、誘発症状を最小限に食い止めることが必須である。今後は、今回作成した新たな牛乳症例用プロトコルを客観的に評価し、さらに安全性、有効性の高い治療法の検索を行っていく予定である。

症例登録は、エントリー開始から約半年で目標症例数の半数以上に達しており、順調な経過である。ランダム化割付においても、両群間に有意差を生じることなく、順調になされてきており、臨床検体採取率も良好である。

10 ml 以下という微量の牛乳においても誘発症状を呈し、牛乳特異的 IgE 抗体価も高値であり、不自由であっても除去食を続ける他、方法のない重症牛乳アレルギー患者は、根本的治療法の確立を待ち望んでいる。患者の安全性を最優先しながら注意深く治療に臨むとともに、本研究における誘発症状・予後結果や、それらと臨床検体解析結果との相関解析結果などから、食物の種類による違いや個体差等も含め、新たな知見を得られるよう解析を進めていきたいと考えている。

E. 結論

23年7月までにこれまでの知見を集約した新たな牛乳アレルギー症例用のプロトコルを完成させ、同月末より牛乳アレルギー症例に対する経口免疫療法の多施設ランダム化比較試験を開始した。これまでに目標症例数の半数以上の二次登録を得ており、本年5月には中間解析が可能となる予定である。また、臨床検体採取率も良好であり、試験は順調に進行している。今後も、より安全性、有効性の高い治療法の検索とメカニズムの解析を進め、食物アレルギーに対する根本的治療法の確立を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 伊藤直香. 食物アレルギーの発症予防・早期介入. アレルギーの臨床 31(5); 38-43, 2011.

2. 学会発表

1) 伊藤直香, 下条直樹, 藤澤隆夫, 岩田力, J-OIT 研究グループ. 食物アレルギーに対する急速経口免疫療法: 多施設 RCT の経過. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2011 年 5 月 14 日

2) 伊藤直香, 下条直樹, 藤澤隆夫, 岩田力, J-OIT 研究グループ. 食物アレルギーに対する急速経口免疫療法: 多施設 RCT の経過. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011 年 11 月 12 日

3) ITOH Naoka, KUNISAWA Jun, FUKUDA Shinji, KIYONO Hiroshi, OHNO Hiroshi. New food allergy model mice by cutaneous sensitization. 第40回日本免疫学会学術集会, 2011年11月28日

4) 伊藤直香. 食物アレルギーに対する経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明. 日本臨床免疫学会 Midwinter Seminar 2012. 2012 年 2 月 9 日

5) 伊藤直香, 下条直樹, 藤澤隆夫, 岩田力, J-OIT 研究グループ. 多施設 RCT による急速経口免疫療法の検証. 第 12 回食物アレルギー研究会, 2012 年 2 月 18 日

G. 知的財産権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総括研究報告書
厚生労働科学研究費補助金（食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究）分担研究報告書

（分担研究課題名）

口腔アレルギー症候群と考えられるピーナッツアレルギーのImmunoCAP ISACによる感作状況と交差反応性についての検討

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

研究要旨

これまでの検討でピーナッツアレルギーの中に口腔アレルギー症候群（OAS）と考えられる症例が相当程度存在することが明らかとなった。今回、OAS 症状の無いいわゆる即時型のピーナッツアレルギー患者9名とOASと思われるピーナッツアレルギー患者8名について、臨床症状ならびにImmunoCAPで得られたアレルゲンコンポーネントを比較するとともに、OASと思われる症例についてはImmunoCAP ISACでもアレルゲンコンポーネントを測定し、感作状況と交差反応性について解析を行った。

即時型と比較すると、OAS型の方が皮膚症状、胃腸症状、呼吸器症状の発現頻度が低く、ショックを起こした症例はなかったが、アトピー性皮膚炎や通年性アレルギー性鼻炎を合併する割合が高い傾向にあった。OAS症例を口腔アレルギー症状のみを示す単独群とOAS以外の症状もある複合群に分け、即時型群とアレルゲンコンポーネントを比較検討したところ、単独群ではAra h 3の陽性例がなく、即時型群ではAra h 8、Ara h 9、Cor a 8、Gly m 4が陰性でCor a 1の陽性率も極めて低かった。また複合群では全てのアレルゲンコンポーネントが高値を示した。OAS 8例についてISACを施行したところ、6例がPR-10タンパクの関与が疑われるOASであり、1例がLTP関連のOASであったが、残りの1例はAra h 2の関与が疑われた。PR-10タンパクであるAra h 8陽性6例のうち4例はプロフィリンも陽性であり、重複感作の可能性が示唆された。

OASと考えられたピーナッツアレルギー患者のアレルゲンコンポーネントを調べたところ、複数の型が存在することが判明した。PR-10タンパクの関与しているOASの頻度が75%と高く、プロフィリンとの重複感作が多かった。LTPであるAra h 9は南欧や地中海地方のピーナッツアレルギーの主抗原とされており、PR-10やプロフィリンと比べると耐熱性で、好塩基球からのヒスタミン遊離を引き起こしやすいとされているが、今回日本においてもLTP単独陽性例が存在することが初めて確認された。Ara h 2陽性の即時型症例にアナフィラキシーを多く認めたが、OAS型症例の中にもアナフィラキシーを起こす症例があり注意が必要と思われた。

ImmunoCAP ISACは多種類の抗原の感作パターンや交差反応性を把握するのに有用と考えられた。

A. 研究目的

これまでの検討でピーナッツアレルギーの中に口腔アレルギー症候群（OAS）と考えられる症例が相当程度存在することが明らかとなった。今回OAS症状の無い即時型のピーナッツアレルギー患者とOASと思われるピーナッツアレルギー患者について、臨床症状およびImmunoCAPで得られたアレルゲンコンポーネントを比較するとともに、OASと思われる症例についてはImmunoCAP ISAC（Immuno Solid-phase Allergen Chip）でもアレルゲンコンポーネントを測定し、感作状況と交差反応性について検討することにした。

B. 研究方法

2010年7月から2011年7月までの1年間に昭和大学病院小児科および山王病院小児科を受診し、病歴から即時型のピーナッツアレルギーと考えられた9名（男5名、女4名、年齢1歳6カ月～15歳9カ月）とOASによるピーナッツアレルギーと考えられた8例（男7名、女1名、年齢5歳8カ月～20歳3カ月）について、臨床症状およびImmunoCAPで得られたアレルゲンコンポーネントを比較するとともに、OASと思われる症例についてはImmunoCAP ISACでもアレルゲンコンポーネントを測定し、感作状況と交差反応性について解析

を行った。

C. 研究結果

OAS 症状の無いいわゆる即時型のピーナッツアレルギー患児と口腔アレルギー症状を訴える OAS 型の患児を比較してみると、年齢に差異はなかったものの、OAS 型では男女比が 7:1 と男児に多かった。OAS 型の方が皮膚症状、胃腸症状、呼吸症状の発生頻度が低く、ショックを起こした症例はなかった。また OAS 型ではアトピー性皮膚炎や通年性のアレルギー性鼻炎を合併する割合が即時型に比べ高い傾向にあった(表 1)

OAS 症例を口腔アレルギー症状のみを示す単独群と OAS 以外の症状もある複合群に分け、これに即時型群を加えた 3 群について、Bet v 1 (PR-10)、Ara h 1 (7S グロブリン)、Ara h 2 (コングルチン)、Ara h 3 (11S グロブリン)、Ara h 8 (PR-10)、Ara h 9 (LTP)、Cor a 1 (PR-10)、Cor a 8 (LTP)、Gly m 4 (PR-10) を比較検討したところ、単独群では Ara h 3 の陽性例がなく、即時型群では Ara h 8、Ara h 9、Cor a 8、Gly m 4 が陰性で、Cor a 1 の陽性率も極めて低かった。また複合群では全てのアレルギーコンポーネントが高値を示した(図 1)。

OAS 8 例について ISAC を施行したところ、6 例が PR-10 タンパクの関与が疑われる OAS であり、1 例が LTP 関連の OAS であったが、残りの 1 例は Ara h 2 の関与が疑われた(表 2)。Ara h 8 (PR-10) 陽性 6 例のうち 4 例はプロフィリンも陽性であり、重複感作の可能性が示唆された。プロフィリン陽性例では、Hev b 8 (ラテックス) と Mer a 1 (トウダイグサ) も陽性を示した。Ara h 8 (PR-10) 陽性例では全例、Bet v 1 (シラカンバ)、Ain g 1 (ハンノキ)、Cor a 1 (ヘーゼルナッツ)、Gly m 4 (大豆)、Mal d 1 (リンゴ)、Pru p 1 (モモ) が陽性を示した。4 例では Api g 1 (セロリ)、Dau c 1 (ニンジン) がともに陽性であり、1 例が Api g 1 のみ陽性であった。LTP 陽性例ではモモ (Pru p 3) とヨモギ (Art v 3) の LTP も陽性を示した。

D. 考察

ピーナッツの OAS といってもアレルギーコンポーネントを調べてみると複数の型があることが判明した。Ara h 8 (PR-10) が関与している OAS ではプロフィリンとの重複感作が多く、OAS 症例の 75% を占めていた。Ara h 9 (LTP) は南欧や地中海地方のピーナッツアレルギーの主抗原とされてお

り、PR-10 やプロフィリンと比べると耐熱性で、好塩基球からのヒスタミン遊離を引き起こしやすく重症化しやすいといわれているが、今回日本においても存在することが初めて確認された。残りの 1 例は Ara h 1、Ara h 2 が陽性を示しており、即時型のピーナッツアレルギーで口腔アレルギー症状が前面に現れているものと考えられた。また Ara h 2 陽性症例にアナフィラキシー症例を多く認めたが、PR-10 タンパクや LTP 陽性の口腔アレルギー症候群の症例の中にもアナフィラキシーを起こすものがあり注意が必要と思われた。

E. 結論

OAS と考えられるピーナッツアレルギー患児のアレルゲンコンポーネントを調べたところ、複数のタイプが存在することが判明した。PR-10 タンパクが関与している OAS の頻度が高く、プロフィリンとの合併例が多かった。また LTP 単独陽性例のピーナッツアレルギーが日本においても存在することが確認された。ISAC は多種類の抗原の感作パターンや交差反応性を把握するのに有用と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 北林 耐、矢川綾子、藤谷しのぶ、中村俊紀、齋藤多賀子、石川良子、北條菜穂、神谷太郎、板橋家頭夫: PR-10 related plant food allergy を合併したラテックスアレルギーの 1 例. 日本ラテックスアレルギー研究会会誌 2011;15:65-69.

2. 学会発表

1) 北林 耐、齋藤多賀子、伊藤良子、北條菜穂、板橋家頭夫: Component Resolved Diagnostics (CRD) によるピーナッツアレルギーの検討. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会(幕張, 2011. 5. 14.)

2) Kitabayashi, T, Fujitani, S, Nakamura, T, Saito, T, Ito, R, Hojo, N, Itahashi, K: Component sensitization patterns in children with peanut allergy. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology

(Istanbul, 2011. 6. 12.)

3) 北林 耐、矢川綾子、藤谷しのぶ、中村俊紀、齋藤多賀子、石川良子、北條菜穂、神谷太郎、板橋家頭夫：PR-10 related plant food allergy を合併したラテックスアレルギーの1例。ラテックスアレルギー・OAS フォーラム 2011 第16回ラテックスアレルギー研究会（名古屋, 2011. 7. 31.）

4) 北林 耐、中村俊紀、齋藤多賀子、阿部祥英、石川良子、北條菜穂、神谷太郎、板橋家頭夫：囊胞性線維症の1例。第44回日本小児呼吸器疾患学会（宇都宮, 2011. 10. 15.）

5) 北林 耐、矢川綾子、藤谷しのぶ、中村俊紀、齋藤多賀子、石川良子、北條菜穂、神谷太郎、板橋家頭夫：口腔アレルギー症候群と考えられるピーナツアレルギーのISACによる感作状況と交差反応性についての検討。第48回日本小児アレルギー学会（福岡, 2011. 10. 29.）

6) 北林 耐、齋藤多賀子、石川良子、北條菜穂、保崎一郎、板橋家頭夫：LTP-related plant food allergy と考えられた1例。第61回日本アレルギー学会秋季学術集会（東京, 2011. 11. 10.）

7) 北林 耐：バラのソフトクリームでアナフィラキシーを呈したOASの1例。第68回臨床アレルギー研究会（東京, 2011. 11. 26.）

8) 佐伯葉子、佐藤佐由里、北林 耐、佐伯秀久、鷺崎久美子、矢上晶子、大槻マミ太郎：コチニール色素によるアナフィラキシーの1例。第75回日本皮膚科学会東京支部学術大会（東京, 2012. 2. 19.）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 患者背景

| | | OAS症状あり | OAS症状無し |
|----------|-------|-------------------|------------------|
| n | | 8 | 9 |
| 年齢 | | 10.9才 (5.7-20.3才) | 9.4才 (1.5-15.4才) |
| 性別 (男:女) | | 7:1 | 5:4 |
| 症状 | 口腔症状 | 100% | 0% |
| | ショック | 0% | 11.1% |
| | 呼吸器症状 | 25% | 55.6% |
| | 皮膚症状 | 12.5% | 77.8% |
| | 胃腸症状 | 12.5% | 55.6% |
| 花粉症の既往 | | 62.5% | 44.4% |
| 診断 | BA | 37.5% | 44.4% |
| | AD | 62.5% | 44.4% |
| | AR | 37.5% | 22.2% |
| | AC | 12.5% | 22.2% |
| | FA | 100% | 100% |

図1 コンポーネントの抗体価

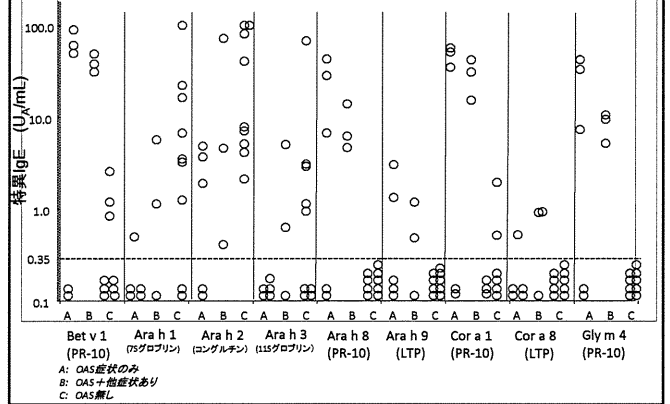


表2 ISACの測定結果

| アレルゲン名 | コンポーネント | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | |
|--------|----------|--------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|---|
| | | ISU | Class | ISU | Class | ISU | Class | ISU | Class | ISU | Class | ISU | Class | ISU | Class | ISU | Class | |
| ピーナッツ | Ara h 1 | 4.1 | 2 | | | 0.2 | 0 | | | | | | | | | | | |
| | Ara h 2 | 25.8 | 3 | | | 1.1 | 2 | 4.1 | 2 | | | | | | | | 4.3 | 2 |
| | Ara h 3 | 2.4 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Ara h 8 | IPR-10 | 2.0 | 2 | 7.0 | 2 | 1.8 | 2 | 10.4 | 2 | 2.1 | 2 | 6.8 | 2 | | | | |
| シラカンバ | Bet v 1 | 39.8 | 3 | 22.7 | 3 | 45.0 | 3 | 45.8 | 3 | 25.1 | 3 | 7.2 | 2 | | | | | |
| | Aln g 1 | 5.9 | 2 | 8.3 | 2 | 20.6 | 3 | 15.5 | 3 | 7.1 | 2 | 4.9 | 2 | | | | | |
| | Aln g 2 | 5.5 | 2 | 9.0 | 2 | 22.2 | 3 | 24.4 | 3 | 3.7 | 2 | 9.0 | 2 | | | | | |
| | Aln g 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Aln g 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Aln g 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Aln g 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Aln g 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Aln g 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Aln g 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プロファイル | Phl p 1 | 17.2 | 3 | 2.6 | 2 | 15.7 | 3 | 24.4 | 3 | 4.0 | 2 | 2.1 | 2 | | | | | |
| | Phl p 2 | 12.4 | 2 | 1.2 | 2 | 16.0 | 3 | 30.1 | 3 | 6.0 | 2 | 3.5 | 2 | | | | | |
| | Phl p 3 | 20.9 | 3 | 8.2 | 2 | 22.4 | 3 | 11.2 | 2 | 1.9 | 2 | 4.5 | 2 | | | | | |
| | Phl p 4 | 2.1 | 2 | 4.7 | 2 | 1.7 | 2 | 15.1 | 3 | | | 0.7 | 1 | | | | | |
| | Phl p 5 | 2.6 | 2 | 0.7 | 1 | | | | | 1.9 | 2 | 0.8 | 1 | | | | | |
| | Phl p 6 | 7.0 | 2 | 0.9 | 1 | | | | | 5.9 | 2 | 0.8 | 1 | | | | | |
| | Phl p 7 | 1.3 | 2 | | | | | | | 1.2 | 2 | 0.4 | 1 | | | | | |
| | Phl p 8 | 6.6 | 2 | 2.2 | 2 | 0.1 | 0 | | | 7.9 | 2 | 0.9 | 1 | | | | | |
| | Phl p 9 | 6.7 | 2 | 1.2 | 2 | | | | | 7.1 | 2 | 1.0 | 2 | | | | | |
| | Phl p 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LTP | Mal d 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Mal d 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Mal d 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Mal d 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GCD | Cor a 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Cor a 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

免疫学的機序解明研究：鶏卵アレルギーにおける特異抗体解析

研究分担者 松田 幹 名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命化学講座教授

研究要旨

本研究課題では、血清特異抗体のアレルゲン認識特異性を解析することにより、より簡便で患者への負担も少ない診断技術の開発と耐性獲得と特異抗体レパートリーとの関連を明らかにすることを目的とした。2年後においても鶏卵経口負荷試験陰性反応を示した群では、陽性反応の群に比べて、卵白タンパク質オボムコイドのドメインフラグメント（D3-CHO および D3）に対する IgE 抗体の低い ELISA 値を示した。特に、1年後に耐性を獲得した群の多くは、ブランクとして用いたヒト血清アルブミンに対する値に近い低値を示した。糖鎖を持たない D3 に対する IgE 抗体価が低値の場合には、その後の耐性獲得の確立が高いと推定された。オボムコイド D3 に対する血清特異 IgE 抗体により、耐性獲得の期待値を予測できる可能性がある。鶏卵アレルギーにおける急速経口免疫療法の実施前後とその後の OM 特異的 IgE 抗体の変動を予備的に解析し、症例により異なる変動様式が観察され、今後、症状誘発や予後との関連性の解析に進める計画である。

A. 研究目的

鶏卵アレルギーに対する経口免疫療法において、治療により鶏卵の摂取への耐性を獲得する症例もあれば、耐性が成立せず治療効果が見られない症例もあり、個人差が大きい。経口免疫療法では、症状誘発のリスクと、それによる患者への負担を伴うため、経口免疫療法を開始する前の血液検査等によって経口免疫療法の有効性を予測できる診断法の開発が望まれる。さらに、経口免疫療法における耐性獲得の免疫学的機序の解明は幅広い臨床応用が期待できる。これまでに、藤澤らの研究により、血液中の感作好塩基球におけるアレルゲン刺激による CD203c の発現誘導を指標にして、鶏卵アレルギー患者の主要アレルゲンである

オボムコイド (OM) の C-末端フラグメント (ドメイン 3) に対する応答性が、1年後、2年後に耐性が獲得される頻度と関連を示すことが明らかにされている。本研究課題では、血清特異抗体のアレルゲン認識特異性を解析することにより、より簡便で患者への負担も少ない診断技術の開発と耐性獲得と特異抗体レパートリーとの関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

鶏卵卵白からイオン交換クロマト法によりオボムコイドを精製し、限定酵素分解により糖鎖が付加された、あるいはされていないドメイン 3 (OM-D3-CHO, OM-D3) を調製し、分子篩クロマト法により精製し

た。これらのタンパク質を抗原として、またヒト血清アルブミン (HSA) を陰性対照として、以下の血清抗体分析に用いた。

血清中のオボムコイドおよびドメインに対する特異 IgE 抗体は、上記鶏卵オボムコイド抗原をコートしたマイクロプレートに希釈血清を添加し、結合した抗体を酵素標識二次抗体により検出する標準的な ELISA 法により測定した。

食物アレルギー患者血清を用いて、以下の2つの研究を行った。

研究1. 鶏卵の摂取あるいは経口負荷試験に陽性反応を示した小児のアレルギー患者 (平均年齢約 3.5 歳) 91 名から採血し、血清を分離して凍結保存されていたサンプルを用いた。これらの患者については、試験開始から1年後および2年後に再度鶏卵の経口負荷試験を実施して耐性の獲得の有無が判定されている。

研究2.

鶏卵の急速経口免疫療法を実施し、1年後の経過が終了した患者11例について、登録時、維持量到達後、維持期2カ月後、維持期12ヶ月後に採血し、血清を分離して凍結保存されていたサンプルを用いた。

C. 研究結果

精製したオボムコイドを V8 プロテアーゼで限定分解し分子篩クロマトグラフィーで分離し、各画分に含まれる成分を電気泳動および OM-D3 に特異的な単クローン抗体を用いて純度を検証した結果、OM-D3-CHO および OM-D3 が高純度で調製できたことが示された (図1)。これらのドメイン調製物を用いて血清 IgE 抗体との反応性を解析した。

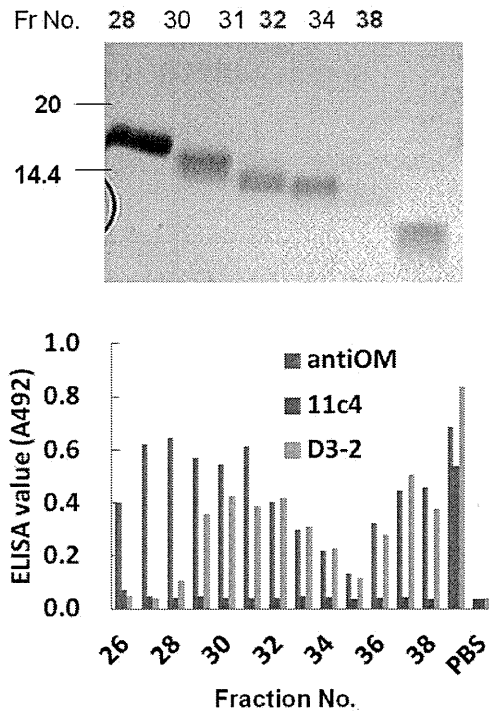


図1：オボムコイドのドメイン3の分離・精製

まず、少数のサンプルを用いて、OM-D3 に対する IgE 抗体の有無を調べた結果、反応性には個人差があり、OM に対する IgE 抗体価が同等であっても OM-D3 に対する IgE に大きな差異があることが明らかとなった。

研究1. オボムコイドに対する特異抗体と通常治療による予後との関連性

調製した卵白抗原 (OM、OM-D3-CHO、OM-D3) および陰性対照の HSA に対する IgE 抗体価 (ELISA 値) は血清サンプルによって大きく変動したが、血清サンプルを、「2年後も負荷試験陽性の患者：耐性非獲得群 (グループ A)」「2年後あるいは1年後に負荷試験陰性に転じた患者：耐性獲得群2 (グループ B) および耐性獲得群1 (グループ C)」という2つのカテゴリーで分類して比較解析した結果、OM に対する IgE 抗体価では耐性獲得群でやや低い傾向があ

るが顕著な差異はないこと、一方、OM-D3 および OM-D3-CHO に対する IgE 抗体価に関しては耐性獲得群で低い傾向がみられ、特に耐性獲得群 1 での OM-D3 に対する IgE は陰性対照の HSA に対する値と同程度で、ほとんど産生されていないことが明らかとなった (図 2)。

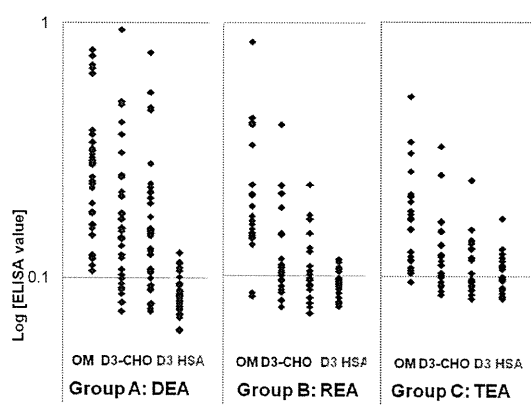


図 2 : IgE 抗体の OM-D3 との反応性の 3 群での比較

研究 2. 急速経口免疫療法による治療期および維持期における OM 特異的 IgE 抗体の変動

OM に対する IgE 抗体価の変動では、症例間でバラツキが見られるが、2つの変動パターンに分類が可能であった (図 3)。11 例中 6 例では、急速経口免疫療法実施前後で特異 IgE 抗体の上昇が見られ、目標量到達後の 2 カ月程度は上昇した抗体価が維持され、その後 1 年 10 カ月程度で暫減した。一方、4 例では、急速免疫療法の実施により同様に特異 IgE 抗体が上昇するが、その後の維持期においても低下することなく、緩やかではあるが、さらに上昇した。また 1 例のみではあるが、急速経口免疫療法実施後に特異 IgE 抗体価が低下した例も見られた。

OM-D3-CHO および OM-D3 に対する IgE 抗体に関しては、11 例中 4 例で両抗原に対する IgE 抗体が検出され、OM 特異的 IgE 抗体と類似の変動を示した。一方、残りの 7 例では OM-D3 に対する IgE 抗体がほとんど検出されず、OM-D3-CHO と OM-D3 を明確に識別していることが明らかとなった。

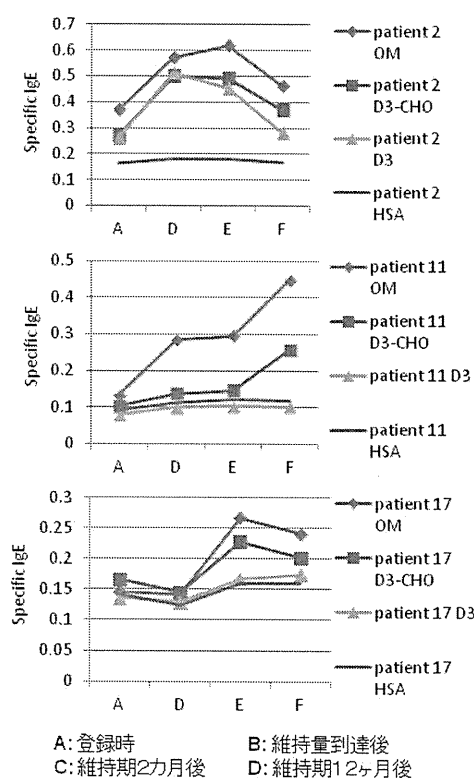


図 3 : OM および OM-D3 に対する IgE 抗体の変動

D. 考察

オボムコイドの D3 を認識する IgE 抗体の血清抗体価の測定結果と耐性獲得との関係は、好塩基球での CD203c の発現誘導を指標にした D3 との反応性と耐性獲得との関係と良く対応しており、OM-D3 とくに糖鎖を持たない OM-D3 に対する IgE 抗体価が低値の場合には、除去食療法など通常の治療によるその後の耐性獲得の確立が高いと推定された。

鶏卵の急速経口免疫療法に伴う特異的 IgE 抗体の変動に関しては、治療前後およびその後の維持期での変動のパターンや OM-D3-CHO と OM-D3 の識別が、症例により明確に異なることから、今後、各症例の臨床症状や予後などとの関連性の解析を進めることで、診断や治療効果を予測する有効指標の一つになる可能性がある。

E. 結論

通常の治療においては、オボムコイドおよびドメイン3に対する血清特異 IgE 抗体により、耐性獲得の期待値を予測できる可能性がある。また、急速経口免疫療法においてもオボムコイドおよびドメイン3に対する IgE 抗体価は、診断や治療効果予測の有効な指標になる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究) 分担研究報告書

経口免疫療法における唾液、血液中の食物アレルギー特異免疫グロブリン測定の意義に関する研究

分担研究者 木戸 博 徳島大学疾患酵素学研究センター教授
研究協力者 多田 仁美 徳島大学疾患酵素学研究センター研究員
亀村 典生 徳島大学疾患酵素学研究センター大学院生

研究要旨

鶏卵白の急速経口免疫療法に伴う治療開始前後の生体内の各種免疫グロブリン価の変化、特に唾液と血液中の鶏卵アレルギー成分(卵白、Ovomucoid、Ovalbumin、Egg yolk、Conalbumin、Lysozyme) 特異抗体(IgE、IgG、IgG4、IgA) 価の変動を高感度アレルギーマイクロアレイ(DLCチップ)法で検討した。なお患者は治療後に鶏卵1個を食する程度にまで症状は改善された。以下の事が明らかとなった。①鶏卵の主要抗原である卵白、Ovomucoid、Ovalbumin、Egg yolkへのIgE価は、治療により明らかな低下傾向が見られた。Conalbumin、Lysozyme等の微量抗原成分は、一部の患者でIgE価が増加する例が見られた。IgEとは反対にIgG、IgG4、IgA価は、治療で明らかな増加傾向が見られ、この効果は特にIgG、IgG4において著明で、IgAの増加の程度はIgG、IgG4に比べて軽度であった。唾液のIgAは極一部の患者で治療後に増加が確認された。②DLCチップ法とUniCAP法で抗体価の比較可能な抗原は卵白とOvomucoidで、これらについて相互比較を実施した。卵白抗原ではUniCAP法で飛びぬけて高値を示した1例を除けば、DLCチップ法とUniCAP法のIgE、IgG、IgG4値において概ね良い相関を示した。しかしOvomucoidのIgE測定値において、UniCAP値が70を超えて高値を示す場合、DLCチップ法では治療後に低下するにも関わらず、UniCAP法では逆に増加を示し、相関関係を示す直線性から大きくかけ離れており、高値を示すUniCAP法のOvomucoid IgE値に問題点が指摘された。

A. 研究目的

食物アレルギーの多くは自然寛解することから、基本的な治療方針はアレルギー食品の除去をきちんと行って誤食の危険を避けて自然寛解を待つことである。しかしながら、学童期に入ってから自然寛解率は低くまた学童期以降は社会生活における不利益が大きいため、積極的に寛容を誘導する方法として経口免疫療法が近年注目されてきている。臨床的にはこれらの治療法は一定の効果認められるが、その方法は未だ確立された方法もなく、治療の機序も不明である。

この研究では、急速経口免疫療法に伴う各種抗原特異的抗体価(IgE、IgG、IgG4、IgA)を、治療の前後で測定して、急速な治療に伴う各種抗体価の変動を血液と唾液で評価し、各抗体価の変動の意義を解析した。

B. 方法

1) 抗体価の測定に使用したアレルギーチップは、

ダイヤモンドライクカーボン(DLC)でガラス基板をコートしたチップ(DLCチップ)で^{1,2)}、これまでに使用されていたUniCAPに比べて抗原の種類によって違いがあるものの4-7倍高感度に測定ができ、しかも検体量が数μLで数十種類の抗原に対する抗体価を定量することができる特色を持つ。

このシステムは、内部標準を搭載していることから、内部標準抗体の種類を変えることで容易に各種抗体価を測定できることから、IgE以外に各種抗原特異的IgG、IgG4、IgAを測定した。図1は、実際の測定例を示しており、通常は約30種類の抗原に対する抗体価を測定している。本研究では、鶏卵と牛乳の急速減感作療法であることから、卵の6抗原と牛乳の6抗原をチップに搭載して検証した。なお、DLCチップを用いてIgE、IgG、IgG1、IgG4、IgA、saliva IgAを測定した例を図2に示す。同一抗原を4点プロットしており、4点の測定値の平均値を求めている。なお枠で囲んだ領域は、内部標準に搭載した種々の濃度の各種標準抗体で

ある。抗体価は見やすいようにレインボー表示をしており、これにより患者の持つアレルゲンのプロファイリングが明確となる。図3は、今回の測定に使用したDLCチップのレイアウトである。用いた内部標準抗体の種類と濃度を示している。この測定から得られる値は、Binding Unit (BU) で表示し、IgE、IgG、IgG4、IgAをそれぞれBUe、BUg、BUg4、BUaとして表した。今回の急速減感作療法のスケジュールを図4に示す。急速経口免疫療法開始前、免疫療法開始3か月後における血漿および唾液中のアレルゲン特異IgA、IgG、IgG4、IgEを測定した。なお、対照は無治療に割り付けられた患者群でエントリー時、エントリー3か月後の唾液および血漿中の抗体を測定した。

C. 研究結果

1) 鶏卵白の急速経口免疫療法に伴う治療開始前後の生体内の各種免疫グロブリン価の変化を唾液と血液中の鶏卵アレルゲン成分(卵白、Ovomucoid、Ovalbumin、Egg yolk、Conalbumin、Lysozyme) 特異抗体 (IgE、IgG、IgG4、IgA) 価を高感度アレルゲンマイクロアレイ (DLCチップ) 法でモニターした。図5にIgE抗体価の治療開始前後の変化を示す。鶏卵の主要抗原である卵白、Ovomucoid、Ovalbumin、Egg yolkに対するIgE抗体価は、治療によって明らかかな低下傾向が見られたが、比較対照としたプラセボ群では変化しない例がほとんどであった。しかし比較的微量成分のConalbumin、Lysozymeにおいては、一部の患者で治療によってIgE価が増加する例が僅かではあるが見られた。一方、IgEとは反対にIgG、IgG4、IgAは、図6、7、8に示すように、治療で明らかかな増加傾向が見られ、この効果は特にIgG、IgG4において著明で、IgAの増加の程度はIgG、IgG4に比べて軽度な傾向が見られた。唾液のIgAは、極一部の患者で治療後の増加が検出された。比較対照としたプラセボ群では、比較的高い抗体価を示す例では減少傾向にあり、抗体価が低値を示す場合は変化しない例が多かった。

2) DLCチップ法とUniCAP法で卵白とOvomucoidについて相互比較を実施した。図9に示すように、卵白抗原ではUniCAP法で飛びぬけて高値を示した1例を除けば、DLCチップ法とUniCAP法のIgE (図9、10)、IgG、IgG4 (図11) 値において概ね良い相関を示した。しかしOvomucoidのIgE測定値において、UniCAP値が70を超えて高値を示す場合、DLCチップ法では治療後に低下するにも関わらず、

UniCAP法では逆に増加を示し、相関関係を示す直線性から大きくかけ離れ、UniCAP法の問題点が指摘された (図12、13)。OvomucoidのIgG4の測定値においては、UniCAP法とDLCチップ法において相互に高い相関を示した (図14、15)。以上の結果から、UniCAP法が比較的高値を示す場合、測定値の直線性から外れる傾向があるが、DLCチップ法では広い範囲の測定値で直線性が良く保たれていることが判明した。なお図には示していないが、唾液のIgAは、極一部の検体しか測定できなかった。

D. 考察

鶏卵白の急速経口免疫療法によって、血液中の抗原特異的IgEは低下を示し、これに伴ってIgG、IgG4、IgAは増加傾向を示した。増加傾向を示す抗体の中でもIgAはその程度が軽度で、唾液のIgAでは、増加を示す例は稀であった。以上のことから、アレルギーを引き起こすIgE抗体は急速経口免疫療法で低下して、従来アレルギーの発症を抑制することが示唆されていたIgG4は増加を示すことが明らかとなった。なお抗原特異的IgG全体の中でIgG4の占める割合は低く、IgG4以外のIgGサブクラスの増加がより著明に起こっていることが示唆された。またIgAもアレルギーの発症を抑制することが示唆されるが、その増加は軽度でしかもゆっくりと増加する可能性があり、今後の経過を観察する必要がある。唾液のIgAは、血液中のIgAよりさらに時間をかけて増加する可能性があり今後調査を継続する。

DLCチップ法とUniCAP法の測定値の比較において、UniCAP法の値が60-70以下の場合、DLCチップ法の値と良く相関した。しかし、UniCAP値が60-70以上の場合、あるいは100以上の測定限界を超えるために希釈して測定しなければならぬ場合において、DLCチップ法との相関は崩れて高値を示し、濃度変化の直線性から概想できる範囲から大きく外れて高い値を示す傾向を示した。その理由の一つとして、血液検体の希釈により蛋白質量が低下することでブロッキング効果が減少して、IgEの非特異的吸着性が増加したことが考えられる。

E. 結論

1) 血清及び唾液中の食物抗原特異的IgE、IgG、IgG4、IgAを高感度に定量するアレルゲンマイクロアレイの測定法を確立した。

2) 卵白の経口免疫療法開始3か月後、IgE抗体価は明らかな低下傾向を示したが、プラセボ群では大きな変化は無かった。一方IgG、IgG4、IgA価は治療で明らかな増加傾向を示し、この効果はIgG、IgG4に著明で、IgAの増加の程度は軽度であった。唾液のIgAは極一部の患者で治療後に増加が検出された。

3) DLCチップ法とUniCAP法間の相互比較試験において、卵白ではUniCAP法で特に高値を示した1例を除けば、DLCチップ法とUniCAP法のIgE、IgG、IgG4値において概ね高い相関を示した。しかしOvomucoidのIgE測定値において、UniCAP値が70を超えて高値を示す場合、DLCチップ法では治療後に低下するにも関わらず、UniCAP法では逆に増加を示し、濃度変化の直線性から概想できる範囲から外れて高い値を示す傾向を示した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

- 論文発表
 - Suzuki K, Hiyoshi M, Tada H, Bando M, Ichioka T, Kamemura N and Kido H. Allergen diagnosis microarray with high-density immobilization capacity using diamond-like carbon-coated chips for profiling allergen-specific IgE and other immunoglobulins. *Analytica Chimica Acta* 706: 321-327, 2011.
 - Kamemura N, Tada H, Shimojo N, Morita Y, Kohno Y, Ichioka T, Suzuki K, Kubota K, Hiyoshi M and Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J. Allergy Clin Immunol.* 2011, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

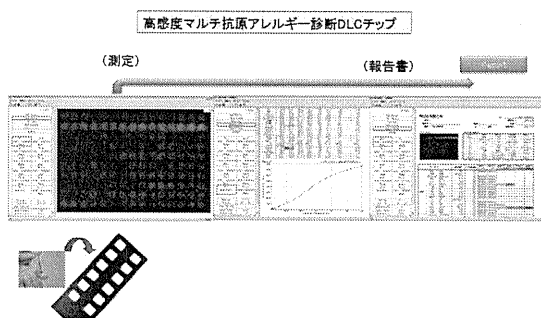


図1. 高感度マルチ抗原アレルギー-DLCチップのフロー

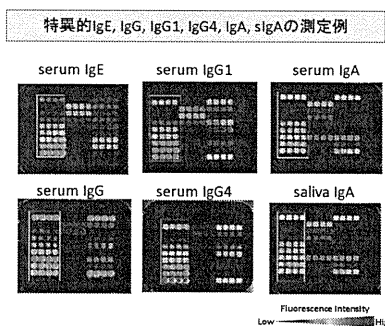


図2. DLCチップによる血清と唾液の抗原特異的抗体の測定例

DLCチップの抗原レイアウト

| Standard | | | | ALBROTEC | | | |
|---------------------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-----|-----|
| Concentration (CPM) | IgE | IgG | IgA | Concentration (CPM) | IgE | IgG | IgA |
| 0.25 | Std.1 | | | 50 | Std.1 | | |
| 0.25 | Std.2 | | | 100 | Std.2 | | |
| 0.1 | Std.2 | Std.3 | | 700 | Std.3 | | |
| 0.25 | Std.2 | Std.4 | Std.5 | 1000 | Std.4 | | |
| 0.5 | Std.4 | Std.5 | Std.6 | 2000 | Std.5 | | |
| 1 | Std.5 | Std.6 | Std.6 | 5000 | Std.6 | | |
| 2.5 | Std.6 | Std.7 | Std.6 | 10000 | Std.7 | | |
| 5 | | Std.8 | Std.6 | 20000 | Std.8 | | |
| 20 | | | | | | | |

| Item | Conc. | Dilution | Fluorescence Intensity |
|------|-------|----------|------------------------|
| IgE | 10000 | 2 | 0.1 |
| IgG | 10000 | 20 | 1.50 |
| IgA | 10000 | 50 | 5 |
| IgE | 10000 | 2 | 100 |

| Spotting layout (n=4) | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Blank | Blank | Blank | Blank | Blank | Blank | Blank | Blank | Blank | Blank | Blank | Blank |
| Std.1 | Std.2 | Std.3 | Std.4 | Std.5 | Std.6 | Std.7 | Std.8 | Std.9 | Std.10 | Std.11 | Std.12 |
| Std.1 | Std.2 | Std.3 | Std.4 | Std.5 | Std.6 | Std.7 | Std.8 | Std.9 | Std.10 | Std.11 | Std.12 |
| Eye white | Eye white | Eye white | Eye white | Eye white | Eye white | Eye white | Eye white | Eye white | Eye white | Eye white | Eye white |
| Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 | Gal. 21.0V1 |
| MD | MD | MD | MD | MD | MD | MD | MD | MD | MD | MD | MD |
| Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case | Std. 11 in Case |
| Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case | Std. 12 in Case |

図3. DLCチップにおける抗原搭載のレイアウト

多施設共同ランダム化比較試験: 評価ポイント
(22年度 鶏卵, 23年度 牛乳, 24年度 ビーナッツを予定)

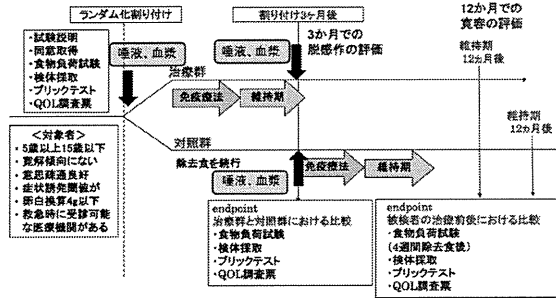


図4 急速経口減感作法の実施計画

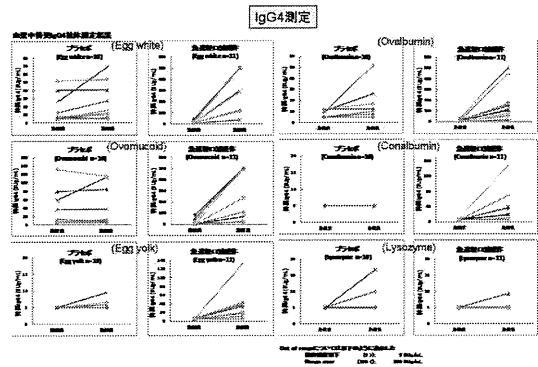


図7 血漿中の各種卵白抗原特異的IgG4の治療前後の抗体価変動

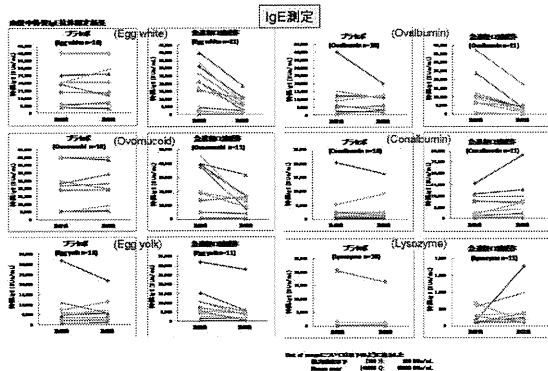


図5 血漿中の各種卵白抗原特異的IgEの治療前後の抗体価変動

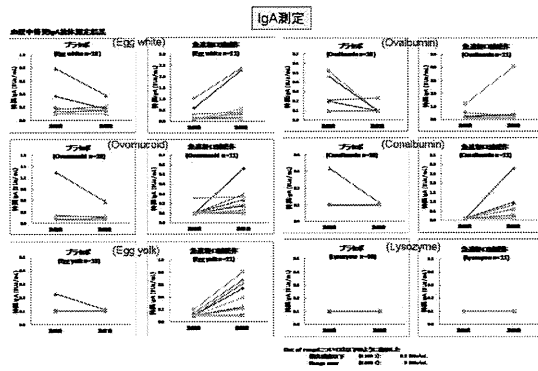


図8 血漿中の各種卵白抗原特異的IgAの治療前後の抗体価変動

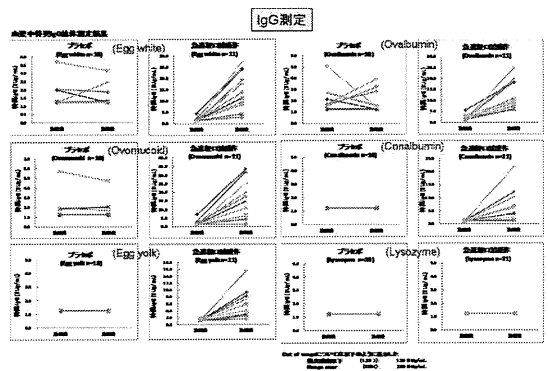


図6 血漿中の各種卵白抗原特異的IgGの治療前後の抗体価変動

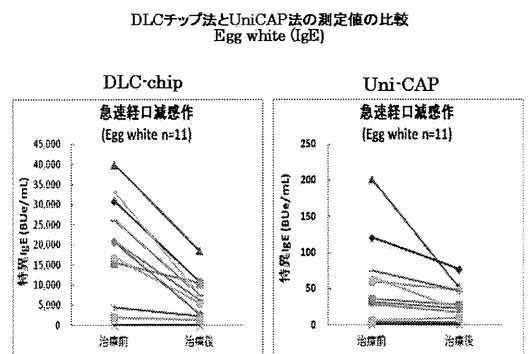


図9 血漿中の治療前後の卵白抗原特異的IgEの抗体価変動

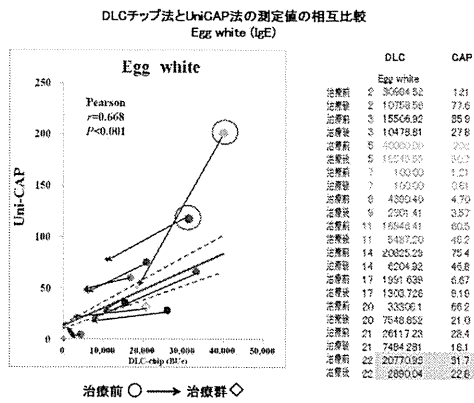


図10 血漿中の治療前後の卵白抗原特異的IgEの抗体価変動のDLCチップデータとUniCAPデータの比較

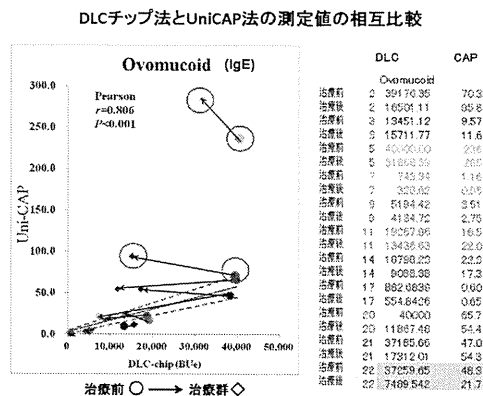


図13 血漿中の治療前後のOvomucoid特異的IgEの抗体価変動のDLCチップデータとUniCAPデータの比較

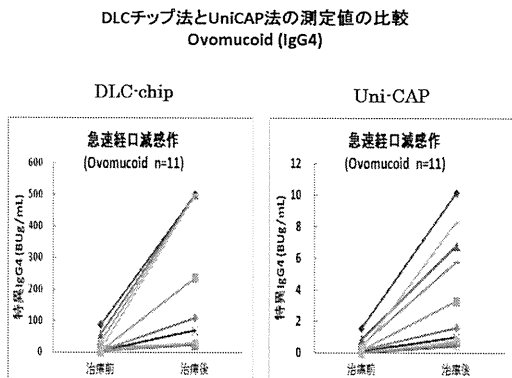


図11 血漿中の治療前後の卵白抗原特異的IgGの抗体価変動

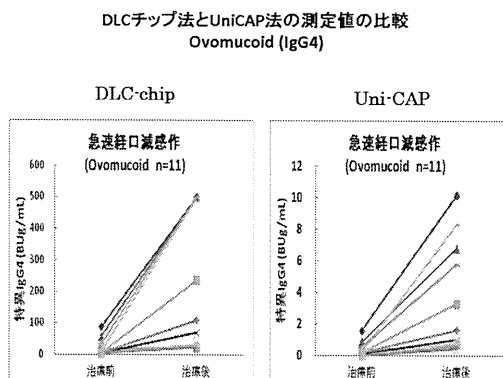


図14 血漿中の治療前後のOvomucoid特異的IgG4の抗体価変動

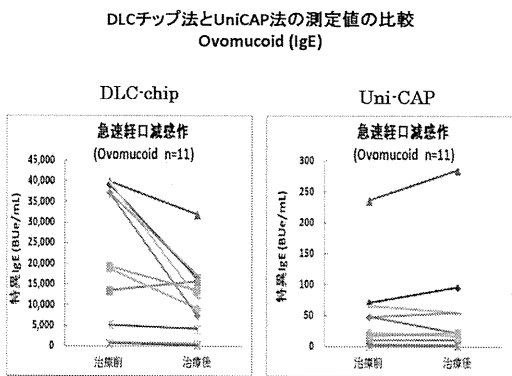


図12 血漿中の治療前後のOvomucoid特異的IgEの抗体価変動

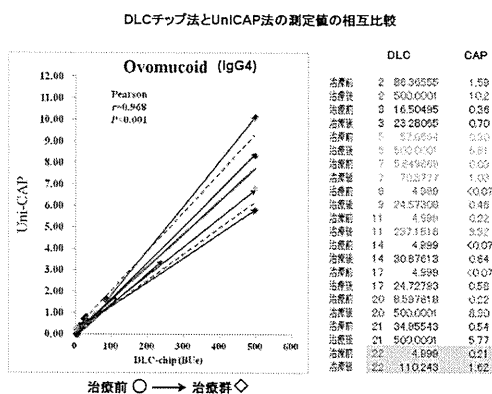


図15 血漿中の治療前後のOvomucoid特異的IgG4の抗体価変動のDLCチップデータとUniCAPデータの比較

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
食物アレルギーにおける経口免疫療法の確立と治癒メカニズムの解明に関する研究

食物アレルギーにおける急速経口免疫療法多施設共同ランダム化比較試験

研究実施計画書

改訂版（牛乳）

| | | |
|-----------|--|---|
| 研究代表者： | 国立病院機構 三重病院 臨床研究部 / 東京家政大学家政学部 児童学科 | 岩田 力 |
| 研究副代表者： | 国立病院機構 三重病院 臨床研究部 千葉大学医学部 小児科 | 藤澤 隆夫 下条 直樹 |
| 研究事務局： | 東京大学医学部 小児科 | 伊藤 直香 |
| 臨床研究実施施設： | 国立病院機構 三重病院 臨床研究部 千葉大学医学部 小児科 千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科 国立病院機構 下志津病院 小児科 群馬大学医学部 小児科 獨協医科大学医学部 小児科 昭和大学医学部 小児科 東京大学医学部 小児科 富山大学医学部 小児科 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター 小児科 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科 | 藤澤 隆夫 下条 直樹 星岡 明 鈴木 修一 荒川 浩一 吉原 重美 北林 耐 五十嵐 隆 足立 雄一 亀田 誠 |
| 研究協力機関： | 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部 同志社女子大学 生活科学部 食物栄養科学科 徳島大学 疾患酵素学研究センター 名古屋大学大学院 生命農学研究科 | 竹森 利忠 斎藤 博久 伊藤 節子 木戸 博 松田 幹 |

統計解析・割付担当・データセンター： NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）

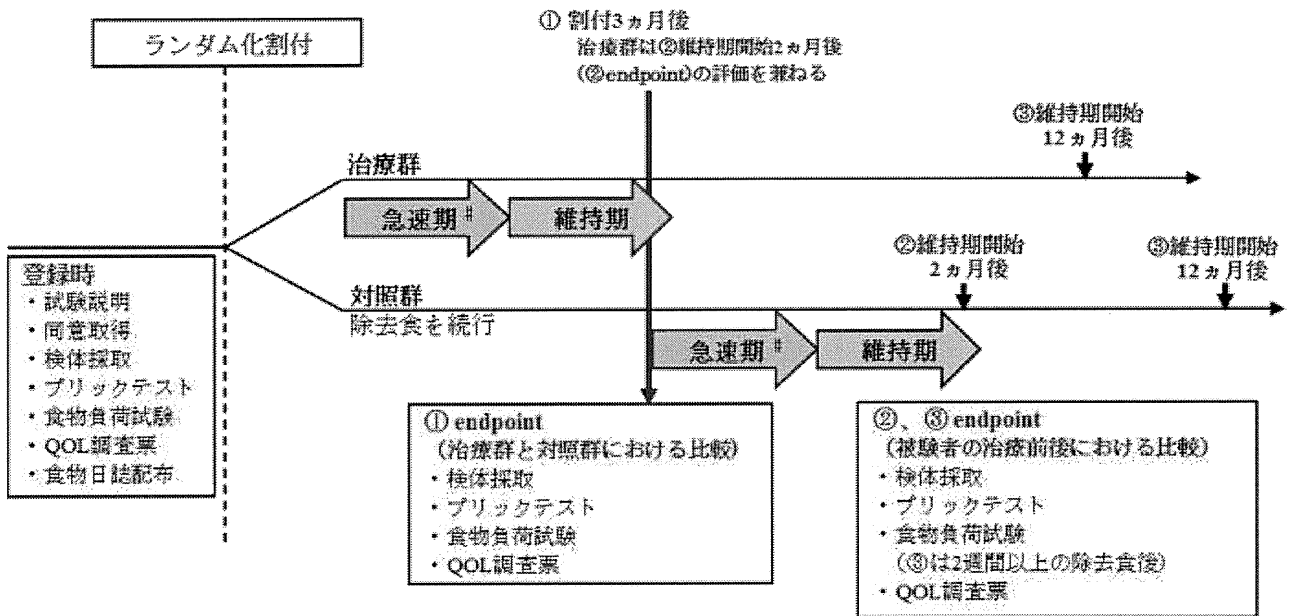
（理事長；東京大学大学院医学系研究科 大橋 靖雄）

電話：03-5297-6258 FAX:03-5297-6259

【概要】

食物アレルギーにおける急速経口免疫療法 多施設共同ランダム化比較試験（UMIN 試験 ID: UMIN000003943）

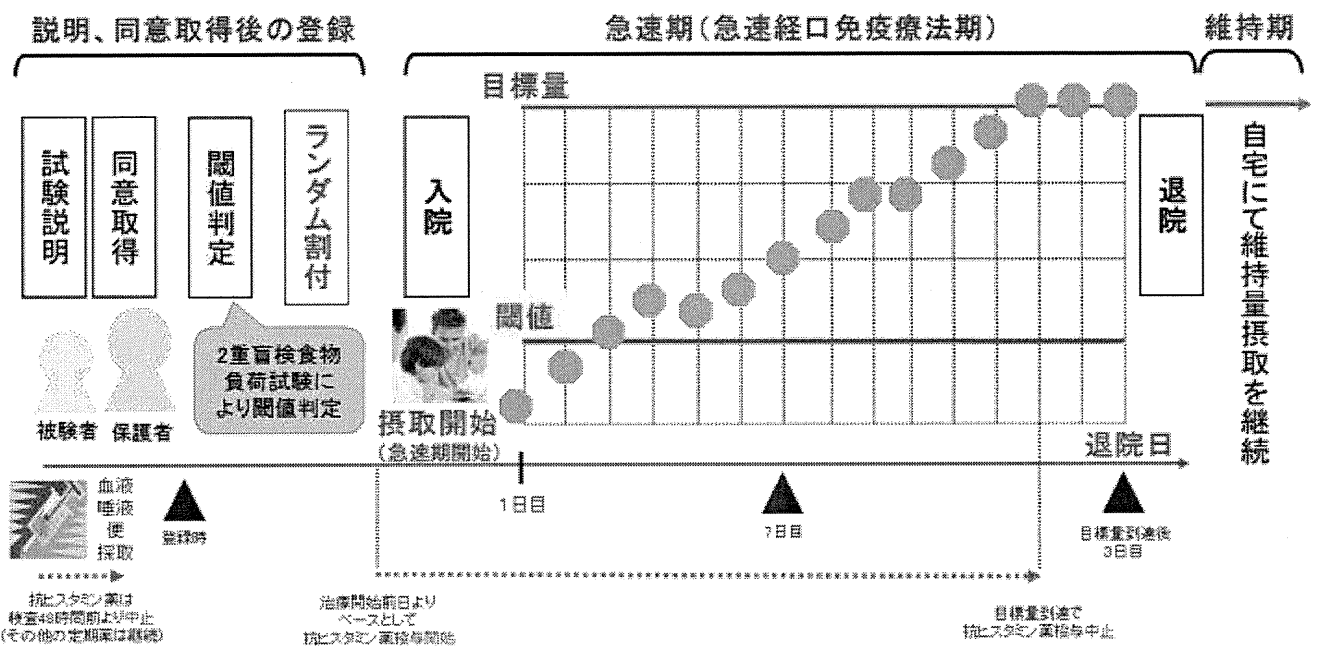
シェーマ：



#急速期；約3～4週間の入院加療で急速経口免疫療法を行う。退院後は維持期に移行し、維持期開始12ヵ月後まで評価を行う。

原則として、治療群は割付日より4週間以内、対照群は「割付3ヵ月後」の食物負荷試験終了日より4週間以内に急速期を開始する。急速期の開始が割付日より4週間を超えて遅れた場合には、「治療開始前」の検査の実施が必要となる。

なお、対照群の場合、割付3ヵ月後の負荷試験終了日より4週間以内に①endpointの評価を行う。



スケジュール：

【治療群】

| 時点 | 登録時 | 治療開始前 [#] | 急速期 | | 維持期 ^{**} | | | | |
|-----------|-----|--------------------|-------|------------------|-------------------|---------------------|------|-------------------|-------|
| | | | 7日目前後 | 終了時 [*] | 4週間後 | 2ヵ月後 ^{***} | 6ヵ月後 | 12ヵ月後 | 1年後以降 |
| 受診 | ●● | ●● [#] | | | ● | ●● | ● | ●●●● | 随時 |
| 入院 | | | ● | ● | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | |
| 被験者背景確認 | ● | | | | | | | | |
| エビペンの提供 | | ● | | | | | ● | | |
| 食物日誌配布・確認 | ● | ● [#] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 必要時 |
| 有害事象確認 | ● | ● [#] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 必要時 |
| 自他覚症状確認 | ● | ● [#] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 必要時 |
| QOL調査票 | ● | ● [#] | | | | ● | | ● | |
| 食物負荷試験 | ● | ● [#] | | | | ● | | ● [*] | 必要時 |
| 採血 | ● | ● [#] | ● | ● | | ● | | ● ^{**} | 必要時 |
| 唾液・便採取 | ● | ● [#] | | ● | | ● | | ●● ^{***} | 必要時 |
| ブリックテスト | ● | ● [#] | | ● | | ● | | ● | 必要時 |

[#] 治療群では、原則として割付日より4週間以内に急速期（急速経口免疫療法期）を開始する。急速期の開始が割付日より4週間を超えて遅れた場合は、「治療開始前」検査（検体採取、ブリックテスト、食物負荷試験）が必要となる。

^{*} 「急速期終了時」の検査日程は、維持量到達後2日目以降より2週間以内となるように設定する。

^{**} 維持期の定期受診・検査日程は、維持期の開始日（退院日）からの日数を計算し、設定する。（「○ヶ月後」：月単位の同じ日）可能な限り、規定の時点前後2週間以内となるように設定する。

^{***} 治療群は「割付3ヵ月後」の評価（①endpoint）が「維持期開始2ヶ月後」の評価（②endpoint）を兼ねる。

^{*} 「維持期開始12ヶ月後」の食物負荷試験は、アレルギー原因食物を2週間以上除去した後に実施する。

^{**} 「維持期開始12ヶ月後」の採血は、アレルギー原因食物を2週間以上除去した後かつ食物負荷試験前に行う。

^{***} 「維持期開始12ヶ月後」の唾液と便の採取は、アレルギー原因食物を除去する前と2週間以上除去した後かつ食物負荷試験前の2回行う。

上記スケジュール表「●」の食物負荷試験／採血（規定通りの検査日程に実施された場合のみ）には、負担軽減費として被験者に謝金が支払われる。（食物負荷試験／採血それぞれ1回（●）につき5,000円、「維持期12ヶ月後」に実施される食物負荷試験（●^{*}）のみ10,000円。治療群は最大35,000円となる。）

【対照群】

| 時点 | 登録時 | 割付 3ヶ月後 | 治療 開始前 [#] | 急速期 | | 維持期 ^{**} | | | | |
|-----------|-----|------------|------------------------|-------|------------------|-------------------|------|------|-------------------|-------|
| | | | | 7日目前後 | 終了時 [*] | 4週間後 | 2ヵ月後 | 6ヵ月後 | 12ヵ月後 | 1年後以降 |
| 受診 | ●● | ●● | ●● [#] | | | ● | ●● | ● | ●●● | 随時 |
| 入院 | | | | ● | ● | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | | |
| 被験者背景確認 | ● | | | | | | | | | |
| エピペンの提供 | | | ● | | | | | ● | | |
| 食物日誌配布・確認 | ● | ● | ● [#] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 必要時 |
| 有害事象確認 | ● | ● | ● [#] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 必要時 |
| 自他覚症状確認 | ● | ● | ● [#] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 必要時 |
| QOL調査票 | ● | ● | ● [#] | | | | ● | | ● | |
| 食物負荷試験 | ● | ● | ● [#] | | | | ● | | ● [*] | 必要時 |
| 採血 | ● | ● | ● [#] | ● | ● | | ● | | ● ^{**} | 必要時 |
| 唾液・便採取 | ● | ● | ● [#] | | ● | | ● | | ●● ^{***} | 必要時 |
| ブリックテスト | ● | ● | ● [#] | | ● | | ● | | ● | 必要時 |

[#] 対照群では、原則として「割付3ヵ月後」の負荷試験終了日より4週間以内に「急速期」を開始する。
急速期の開始が4週間を超えて遅れた場合は、「治療開始前」検査（検体採取、ブリックテスト、食物負荷試験）が必要となる。

^{*} 「急速期終了時」の検査日程は、維持量到達後2日目を以降より2週間以内となるように設定する。

^{**} 維持期の定期受診・検査日程は、維持期の開始日（退院日）からの日数を計算し、設定する。（「〇ヶ月後」：月単位の同じ日）
可能な限り、規定の時点前後2週間以内となるように設定する。

^{*} 「維持期開始12ヶ月後」の食物負荷試験は、アレルギー原因食物を2週間以上除去した後に実施する。

^{**} 「維持期開始12ヶ月後」の採血は、アレルギー原因食物を2週間以上除去した後かつ食物負荷試験前に行う。

^{***} 「維持期開始12ヶ月後」の唾液と便の採取は、アレルギー原因食物を除去する前と2週間以上除去した後かつ食物負荷試験前の2回行う。

上記スケジュール表「●」の食物負荷試験／採血（規定通りの検査日程に実施された場合のみ）には、負担軽減費として被験者に謝金が支払われる。（食物負荷試験／採血それぞれ1回（●）につき5,000円、「維持期12ヶ月後」に実施される食物負荷試験（●^{*}）のみ10,000円。対照群は最大45,000円となる。）

| | | |
|--------|--|---|
| 研究の目的 | <p>食物アレルギーを持つ小児に対し、以下を目的として本研究を行う。</p> <p>1) 本経口免疫療法の安全性・有効性の評価を行うこと</p> <p>2) 本経口免疫療法中における臨床検体を確保し、本療法における治癒メカニズムの解明や、耐性獲得の指標となる新規免疫学的マーカーの開発、本療法の適応基準の確立を目指した臨床検体解析を行うこと</p> | |
| 対象 | 選択基準 | <p>1) 同意取得時に5歳以上15歳以下の男女。</p> <p>2) 牛乳アレルギーを持つ者。</p> <p>3) 牛乳アレルギーの寛解傾向がない者。</p> <p>4) アレルギー症状誘発閾値が牛乳10ml以下の者。</p> <p>5) 医師・看護師などとの意思疎通が可能で入院・通院治療が可能な者。</p> <p>6) 法的保護者の同意を得られ、かつ、本人の意思が確認できた者。</p> <p>7) 救急時に受診可能な医療機関が確認されている者。</p> |
| | 除外基準 | <p>1) 大豆アレルギーを持つ者（プラセボ食品に大豆を含むため）。</p> <p>2) 急速経口免疫療法の既往がある者。</p> <p>3) 今回の対象食品の摂取状況が直近の3ヵ月間に変化している者。</p> <p>4) 心疾患、肝疾患、腎疾患などの既往歴があり、現在治療中の者。</p> <p>5) 気管支喘息、アトピー性皮膚炎があり、現在コントロール不良の者。</p> <p>6) HIV、HBV、HCV等の重篤な感染症が疑われる者。</p> <p>7) その他、施設責任医師または研究担当医師が不適格と判断した者。</p> |
| 研究デザイン | 研究の種類 | 介入研究 |
| | 基本デザイン | <p>ランダム化割付による Delayed Control Trial を行う。</p> <p>対照群は牛乳を3ヵ月間除去した後、本経口免疫療法を施行する。</p> |
| 試験治療 | 方法 | <p>登録された患者に対し、ランダム化割付の結果に従って、治療群または対照群（除去食群）の治療を行う。対照群は割り付けより3ヵ月後から本経口免疫療法を行う。</p> |
| | 使用食品と目標量 | <p>使用食品は牛乳とする。急速期（急速経口免疫療法期）には、入院し、通常摂取量200mlを目標量として漸次増量しながら摂取する。</p> <p>目標量に到達した場合、または目標量到達が難しいと考えられる場合、急速期は終了、退院となる。退院後は自宅で摂取を続ける維持期に移行する。</p> |

| | | |
|--------------------------|---|---|
| 臨床研究実施 予定期間と 目標症例数 | 実施予定期間 | 2011年7月～2013年3月 |
| | 目標症例数 | 目標症例数は治療群、対照群とも各20症例（計40症例）とした。 中間解析を行い、必要症例数を見直す Adaptive Design（適応的デザイン）を用いる。目標症例数の半数を超えた時点で中間解析を行う。 |
| 評価項目 | Endpoint は以下とする。食物負荷試験における症状誘発閾値を登録時と比較し評価する。 ① 治療群と対照群における比較を行う治療効果判定： ①endpoint；割付3ヵ月後に行う食物負荷試験における症状誘発閾値 ②、③ 各被験者における治療前と治療後の比較を行う治療効果判定： ②endpoint；維持期開始から2ヵ月後の食物負荷試験における症状誘発閾値 ③endpoint；維持期開始から12ヵ月後の食物負荷試験における症状誘発閾値 （③では、この時点より2週間以上のアレルギー原因食物除去後に食物負荷試験を行う。） | |
| | 主要評価項目 | 上記①とする。本経口免疫療法の有効性判定は、割付3ヵ月後の時点での治療群と対照群での食物負荷試験における症状誘発閾値を登録時と比較し、評価する（シェーマにて①endpoint）。 |
| | 副次評価項目 | 1) 上記②、③とする。各被験者において、各時点の食物負荷試験における症状誘発閾値を登録時と比較し評価する（シェーマにて②、③endpoint）。 2) 全経過中における有害事象を解析する。 3) 登録時、割付3ヵ月後、急速期、維持期に、静脈血および唾液、便等の検体を採取・保存・解析し、皮膚プリック検査を行う。採取した検体を用いて総IgE、特異的IgE、総IgA、特異的IgA、総IgG、 3) 特異的IgG抗体価およびその分画、好塩基球解析、特異的リンパ球の反応性検査等を行い、登録時のデータと比較する。 4) 登録時、割付3ヵ月後、維持期開始2ヵ月後、12ヵ月後の時点でQOL調査票を用いた評価を行い、そのスコア変化を解析する。 |
| | 安全性評価項目 | 全経過中における有害事象を解析し評価する。 |
| 問い合わせ先 | 適応基準等、 臨床的判断を 要するもの | 研究本部（22.2 研究本部） |
| | 登録手順、経過 記録用紙記入等 | データセンター（10 データ収集、報告書類の提出） |
| | 有害事象報告 | データセンター（10 データ収集、報告書類の提出） |