

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

「経口免疫療法の安全性確立」に関する研究

研究分担者 荒川 浩一（群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野教授）
研究協力者 小山晴美、八木久子、滝沢琢己
（群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野）

研究要旨

食物アレルギーを持つ小児に対し、1) 急速経口免疫療法の安全性・有効性の評価を行うこと、2) 本療法中における臨床検体を採取し、本療法によ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、3) 本療法の適応基準の確立を目指した臨床検体の解析を行うことを目的とする。このうち、我々は急速経口免疫療法中に生じた副反応に注目し、安全性確立について検討した。重篤な副反応を含め、本療法においては、副反応は少なからず出現する。従って、本療法を安全に実施するためには、副反応に対する十分な準備を行うとともに、各症例によって経過は様々であること、また不測の事態が生じる可能性を常に認識することが重要である。将来的には、どの症例にも普遍的に行える安全な治療法を開発を目指すことが最終目標である。

A. 研究目的

食物アレルギーを持つ小児に対し、1) 急速経口免疫療法の有効性・安全性の評価を行うこと、2) 本療法中における臨床検体を用いて、本療法によ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、3) 本療法の適応基準の確立を目指した臨床検体の解析を行う。

本年度は、牛乳経口免疫療法の副反応を調査し安全性確立について検討する。

B. 研究方法

牛乳の急速免疫療法に二次登録した 35 症例を対象に、負荷試験、急速期および維持期での副反応、重篤な有害事象報告を集積し詳細に解析した。さらに、その結果から経口免疫療法をより安全に実施するための注意事項について考察した。

本療法は、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)やヘルシンキ宣言(2008 年改訂)、各臨床施設の規則を遵守し、各臨床施設において事前に倫理審査委員会または、IRB (Institutional Review Board: 機関審査委員会)にて承認を得た後に実施している。

C. 研究結果

急速免疫療法期間(急速期で維持量到達までの期間)は 39.3 ± 15.2 日、急速期に到達した維持量 192.6

± 37.2 ml、急速期における退院までの日数 44.5 ± 14.9 日(急速期維持量に達成後に入浴や運動負荷試験を施行し、さらに薬物中止後も安定した状態を確認後に退院)、急速期の退院時維持量 164 ± 68.9 ml(入浴や運動負荷試験、薬物中止後の維持量)、急速期退院前運動負荷試験を実施した 28 例中 15 例が陽性であった。

1. 中止報告症例：

牛乳急速免疫療法に二次登録した 35 症例中、平成 24 年 11 月までの観察期間内に、4 例の中止報告がなされた。

中止理由としては、① 急速期が終了し、退院後も頻回のアレルギー症状のため日常生活に支障をきたし、本人及び保護者から治療中止の希望があった。② 急速期のプロトコルに従い、摂取後に Grade 5 の重度のアナフィラキシーが生じた。③ 急速期も頻回のアレルギー症状を認め、安定した維持量摂取が不可能であった。④ 急速期の治療量増量に苦渋し、目標維持量(200ml)より相当低い維持量で退院後、アレルギー症状が頻回となり減量を繰り返すも症状を認めたというものであった。

2. 重篤な有害事象：

同様の期間内で、のべ 18 症例の重篤な有害事象

報告がなされた。急速期の Grade 5 のアナフィラキシー (1 例)、感染症・疲労など体調不良時のアレルギー症状誘発や減量 (7 例)、不測のアナフィラキシー (5 例)、隔日摂取または隔日減量摂取時のアナフィラキシー (3 例)、維持量+二次製品摂取によるアナフィラキシー (2 例) が報告され、そのうち 3 例に複数回のアナフィラキシーが認められた。

D. 考察

以上を踏まえて、急速免疫療法をより安全に施行するため検討課題を以下に示した。

まず、二重盲検負荷試験 (DBPCFC) および本治療を行うにあたって、合併症 (気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など) のコントロールを十分に行う。接触による症状を回避するため摂取方法を工夫し指導する。

1. 急速期

- ・ 症状出現後の同日摂取基準: Grade 2 で治療を要する場合は中止も考慮する。
- ・ 症状出現時の活動基準: 軽微な運動負荷によっても急激な血圧変動を避けるため、トイレなどにも十分注意する。
- ・ 急速期の到達維持量の基準: 到達量が極端に低い場合は、退院後の通常生活での危険性が高いため治療中止を考慮する。
- ・ 病院外での症状出現時の対応: 現行プロトコルにある対応カードの使用を啓発する。

2. 維持期

- ・ 摂取前後の日常生活への介入: 摂取後の運動・入浴までの十分な時間の確保、空腹時の摂取の回避を徹底する。
- ・ 不測の事態発生の可能性認識: 寝不足、疲労、軽微な感染などや、明らかな誘因がない場合でも症状が誘発される可能性を常時認識する。
- ・ 学校等との連携: 担任教諭との面談、本治療の説明やエピペン指導、学校生活での注意点などを共有する。
- ・ 体調不良時の摂取基準: 減量・中止の徹底、医師指導下 (院内も含む) での増量・再開を行う。
- ・ 摂取間隔をあける際の注意: 十分な観察期間、段階的な減量など個別に行う。
- ・ 複数回 An が起こる症例への対応: 本治療の中止を含めた大幅な減量を検討する。
- ・ 維持量摂取に加えて二次製品摂取の際の注意: 院内での摂取、1 日積算量の考慮などを行う。

- ・ 維持期 2 ヶ月での DBPCFC の方法変更の検討: 現プロトコルでは、プラセボによる完全除去日が存在し An をおこす可能性がある。オープン法に変更するなど連日摂取を継続することも検討する。

E. 結論

本治療においては、重篤な副反応を含め、副反応は少なからず出現する。従って、安全に本治療を施行するためには、副反応に対する十分な準備を行うとともに、各症例によって経過が様々であること、また不測の事態が生じる可能性を常に認識することが重要である。

将来的には、どの症例にでも普遍的に行える安全な治療法の開発を目指すことが最終目標である。

F. 健康危険情報

牛乳急速免疫療法に二次登録した 35 症例中、平成 24 年 11 月までの観察期間内に、4 例の中止報告、およびのべ 18 症例の重篤な有害事象報告がなされた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) N. G. Papadopoulos, H. Arakawa, K. H. Carlsen. et al., International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 67 (8):976-97. 2012
- 2) Arakawa H, Yagi H, Koyama H, Nakajima N, Takizawa T. Characteristics and natural course of neonatal and infantile gastrointestinal milk allergy and the efficacy of oral immunotherapy. Clinical & Experimental Allergy Reviews, 12, 20-24 2012
- 3) 小柳貴人、荒川浩一. 小児気管支喘息. クリニカルスタディ 33 (3) : 18-23. 2012
- 4) 荒川浩一. 研究の周辺から アレルギー疾患の予知、予防を目指して. 呼吸 31 (2) 99-100. 2012
- 5) 荒川浩一. 乳幼児期の喘鳴の鑑別診断と治療. 日本医事新報 4592 : 71-75. 2012
- 6) 荒川浩一. 食物アレルギー診療ガイドライン. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 115 (7) : 702-703. 2012
- 7) 荒川浩一. 【小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 について】 発症と増悪の危険因子とその対処 環境整備を含めて. アレルギー・免疫 19 (5) : 696-702. 2012
- 8) 徳山研一, 荒川浩一, 乾宏行, 河野美幸, 小山晴

美, 佐藤哲, 重田誠, 重田政樹, 高見暁, 戸所誠, 中嶋直樹, 西村秀子, 萩原里実, 前田昇三, 村松礼子, 水野隆久, 望月博之, 森川昭廣. 群馬県における気管支喘息児および保護者のQOLの実態 2001年から2008年にかけての変遷 : 日本小児アレルギー学会誌 25 (4) : 682-691. 2012

9) 荒川浩一. 特集: 子どもへの負担を少なくするための画像検査の進め方 呼吸困難、嘔声、喘鳴. 小児科 53 (7) 845-852. 2012

10) 荒川浩一. 小児慢性呼吸器疾患. 小児保健研究 71 (4) : 471-477. 2012

11) 小林靖子, 相澤明, 滝沢琢巳, 荒川浩一. 先端医学講座 アレルギー疾患とエピジェネティクス: 遺伝子の発現における環境因子の影響. アレルギーの臨床 32 (12) : 1137-1142. 2012

12) 小田嶋 博, 田場直彦, 藤澤隆夫, 長尾みづほ, 荒川浩一, 八木久子, 秀 道広, 平郡真記子, 古江増隆, 竹内 聡, 江崎仁一, 宮本昭正. アラスタット 3gAllergy の臨床的有用性に関する検討—第2報— 多施設共同研究による評価 (小児科・皮膚科における検討). アレルギー・免疫 19 (12) : 129-144. 2012

13) 荒川浩一. アレルギー疾患発症因子の解明 — 出生コホートからエピジェネティクスまで—. International Review of Asthma & COPD 14 (3) : 39-42. 2012

14) 荒川浩一. ガイドライン解説 小児気管支喘息

治療・管理ガイドライン 2012 第4章 危険因子とその予防. 日本小児アレルギー学会 26 (4) : 633-639. 2012

2. 学会発表

- 1) 荒川浩一. シンポジウム 15 小児喘息における吸入ステロイド薬の位置づけと適切な使用. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012年5月13日 大阪
- 2) 荒川浩一. 教育セミナー8 子どもの長引く咳嗽の鑑別と治療のknackとpitfall. 第49回日本小児アレルギー学会 2012年9月16日 大阪
- 3) 荒川浩一. イブニングシンポジウム2 アレルギー疾患の診断・治療における特異的IgE抗体の微量および高値測定の意義: 小児科領域における検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012年11月29日 大阪
- 4) 荒川浩一. シンポジウム 16 小児科領域におけるバイオマーカーの最新情報. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012年12月1日 大阪

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

免疫アジュバンドを用いた新規経口免疫療法および免疫療法における調節性 T 細胞の解析

分担研究者 下条 直樹（千葉大学大学院医学研究院小児病態学准教授）

研究要旨

本年度は次の研究を行った。1) 経口免疫療法の安全性と有効性を高めることを目的に、Th1 アジュバンド活性を有する KW 乳酸菌 3110 株の牛乳急速経口免疫療法における効果の解析をダブルブラインド法で開始した。9 名の患者が急速期を終了し、全員が KW 乳酸菌 3110 株あるいはプラセボ口腔内崩壊錠によると考えられる副作用なく維持期へと移行している。およそ半数が KW 乳酸菌摂取であるが、KW 乳酸菌を使用していない H23 年度と急速期での症状出現時の牛乳 1 回量、同日の牛乳積算量を負荷試験閾値が大きく異なる患者が複数名おり、全体では昨年度と比較して閾値が上がっている傾向が見られた。キーオープンは平成 25 年夏になるがその効果が期待される。2) 急速経口免疫療法の機序を明らかにするために、開始前後でフローサイトメトリーを用いて調節性 T 細胞のサブセットの変化を解析した。その結果、Day7 において nTreg 比率は一過性の減少を認め、iTreg 比率は一過性の増加を認めたが、退院時以降は Day0 と同程度となった。一方、CD25-CD127-CD4+T 細胞比率は、経時的に有意な増加を認めた ($p < 0.05$)。CD25-LAP+CD4+T 細胞、NKG2D+CD4+T 細胞には変動を認めなかった。以上から経口免疫療法の機序には特定の Treg が関与する可能性が示唆された。今後症例を増やしてモニタリングマーカーとしての有用性についても検討する予定である。

研究協力者

森田慶紀、千葉浩輝、井上祐三朗、有馬孝恭、河野陽一（千葉大学大学院医学研究院小児病態学）
星岡 明、富板美奈子、山出晶子、加藤いづみ（千葉県こども病院アレルギー・膠原病科）
鈴木修一（国立病院機構下志津病院小児科）

A. 研究目的

1) 本研究班では、経口免疫療法を安全性と有効性を兼ね備えた食物アレルギーに一般化できる新規根本的治療法として確立することを目的に、H22 年度に鶏卵、H23 年度には牛乳アレルギー小児を対象として多施設の小児アレルギー基幹病院で臨床試験を行った。その結果、鶏卵の免疫療法は比較的安全で有効性が高いことが明らかとなったが、牛乳では急

速期において強い副反応を認める患者も多く、より一層安全性の高い方法の確立が必要と考えられた。

獲得免疫反応の質は、抗原とともに存在するアジュバンドにより決定される。現在わが国も含めて世界で行われている経口免疫療法の大部分は、アジュバンドの非存在下で食物アレルギーそのものを投与する方法である。長く食経験があり、ヨーグルトや発酵食品をつくる乳酸菌のひとつである KW 乳酸菌 3110 株には Th1 アジュバンド効果が *in vitro*、動物実験で確かめられており、またヒトにおける安全性も報告されている。そこで今年度は、H23 年度に行った牛乳の経口免疫療法と同様のプロトコールに口腔服用乳酸菌 KW3110 株の摂取を併用することで、より安全で有効性の高い経口免疫療法を施行できるか否か検討することを目的とした。

2) 急速経口免疫療法の有効性の機序は十分に明ら

かにされていないが、最近の報告では過剰な Th2 免疫反応を制御する調節性 T 細胞 (Treg) が誘導される可能性が示されている。Treg にはいくつかの種類があることが知られており、今回は牛乳に対する急速経口免疫療法における種々の制御性 T 細胞の変化を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1) 牛乳急速経口免疫療法対象患者を KW 投与群とプラセボ投与群の 2 群に振り分け、ダブルブラインドで急速経口免疫療法を施行する。口腔内崩壊錠 1 錠あたり、試験薬は不活化 KW 乳酸菌 50mg (菌量として 5×10^9) を含有し、プラセボはデキストリン 50mg を含む。被験者は経口免疫療法開始後 1 日 2 錠の試験薬またはプラセボを 1 年間摂取する。KW 乳酸菌の有効性の主要判定項目は、登録時と維持期開始後 2 ヶ月後の時点での食物負荷試験における症状誘発閾値の変化率とする。また、副次評価項目として、登録時と維持期開始 12 ヶ月後の時点での食物負荷試験における症状誘発閾値の変化率、経過中の静脈血及、唾液、便採取、皮膚プリック検査の変化率等とする。

2) 牛乳急速免疫療法開始時 (Day0)、開始 7 日後 (Day7)、目標量到達約 1 週間後 (退院時) および維持期開始後 2 か月で末梢血の採取を行った。CD25^{high}Foxp3⁺Helios⁺CD4⁺T 細胞 (nTreg)、CD25^{high}Foxp3⁺Helios⁻CD4⁺T 細胞 (iTreg) および IL-10 産生性 CD4⁺T 細胞と報告されている CD25-LAP⁺CD4⁺T 細胞、NKG2D⁺CD4⁺T 細胞、CD25-CD127-CD4⁺T 細胞の割合をフローサイトメトリーにより解析した。

(倫理面への配慮)

本研究では採血以外危険はなく、安全性には問題ないものと考えられる。

C. 研究結果

1) 平成 24 年度には 9 名の患者が急速期を終了し、全員が口腔内崩壊錠によると考えられる副作用なく維持期へと移行している。およそ半数が KW 投与群と予測されるが、牛乳 200ml までの到達日

数、200ml までの症状出現日数の間には H23 年度 (10 名) と今年度で違いは認めなかった。一方、急速期での症状出現時の牛乳 1 回量、同日の牛乳積算量を負荷試験閾値と比較した場合、H23 年度と大きく異なる患者が複数名おり、全体では昨年度と比較して閾値が上がっている傾向が見られた (図 1 : 初回症状出現時の 1 回量/負荷試験閾値、図 2 : 初回症状出現時の積算量/負荷試験閾値時の積算量)。以上から不活化 KW 乳酸菌が急速期牛乳に対する免疫応答になんらかの影響を与えている可能性がある。

2) Day7 において nTreg 比率は一過性の減少を認め、iTreg 比率は一過性の増加を認めたが、退院時以降は Day0 と同程度となった (図 3、図 4)。一方、CD25-CD127-CD4⁺T 細胞比率は、経時的に有意な増加を認めた (* $p < 0.05$) (図 5)。CD25-LAP⁺CD4⁺T 細胞、NKG2D⁺CD4⁺T 細胞には変動を認めなかった。

D. 考察

1) KW についての試験はダブルブラインドであるため、KW 摂取群とプラセボ群の割り付けは現在のところ不明である (H25 年夏季にはキーオープン予定)。しかしながら平成 23 年度での牛乳急速経口免疫療法と比較して、24 年度の KW 研究群では症状誘発閾値に違いのみられる例が存在しており、KW 摂取が閾値の上昇を誘導した可能性がある。有効性が示唆された場合は、今後大規模な RCT により検証を行う予定である。また、副反応の頻度、維持期 2 か月と 12 か月での経口負荷試験での経過を確認していく。

2) CD25-CD127-CD4⁺T 細胞は IL-10 産生能を有することが報告されている。今回の検討から経口免疫療法の有効性の機序には特定の Treg が関与する可能性が示唆された。今後症例を増やしてモニタリングマーカーとしての有用性についても検討する予定である。

E. 結論

- 1) 不活化KW乳酸菌投与により急速期の症状緩和に期待できる可能性がある。維持期の副反応の回数、1年後の負荷試験の経過を確認していく予定である。
- 2) CD25⁻CD127⁻CD4⁺T細胞は急速経口免疫療法により誘導される制御性T細胞である可能性がある。

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

図2 急速期初回症状量と閾値の関係(2)

初回症状出現時の積算量/負荷試験閾値時の積算量

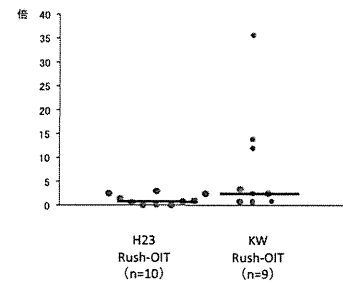


図3 Rush OITによるnTreg比率の変化

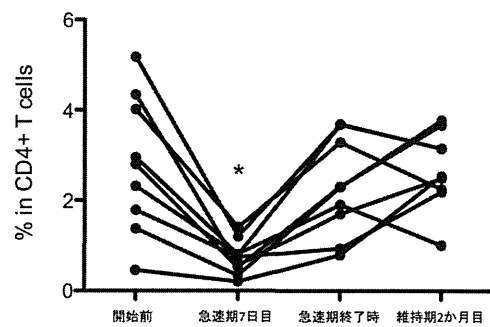


図4 Rush OITによるiTreg比率の変化

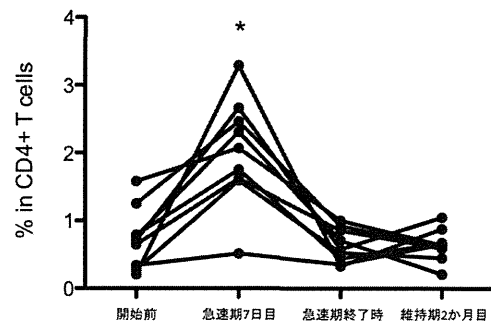


図1 急速期初回症状量と閾値の関係(1)

初回症状出現時の1回量/負荷試験閾値

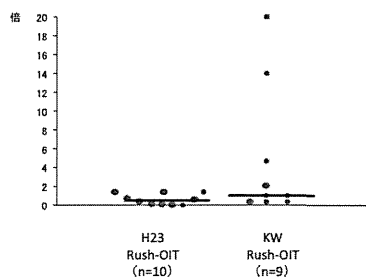
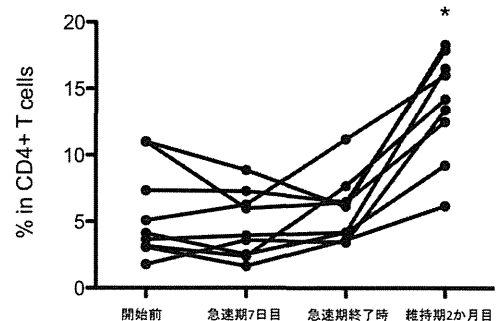


図5 Rush OITによるCD25⁻CD127⁻CD4⁺T細胞比率の変化



厚生科学研究費補助（難治性疾患等克服研究事業（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
分担研究報告書

食物アレルギー児におけるアナフィラキシー予知マーカーの開発

研究分担者 吉原 重美（獨協医科大学医学部小児科学）

研究協力者 福島啓太郎（獨協医科大学医学部小児科学）

福田 啓伸（獨協医科大学医学部小児科学）

山田 裕美（土屋小児病院小児科）

研究要旨：鶏卵に対する急速経口免疫療法を実施した 20 症例を対象に、登録時二重盲検食物負荷試験（DBPCFC）前に 20 症例の血清中トリプターゼおよび ECP を測定し、重症度、症状発現閾値、急速免疫療法期での到達維持量、退院日数との関連性について検討を行った。重篤なアレルギー症状が発現した症例で、症状発現閾値が低かった群では、症状誘発閾値が高かった群と比較し、負荷前の血清中トリプターゼが高値を示した。また、急速免疫療法期において抗原摂取目標量に到達できなかった群では、到達できた群と比較し、血清中トリプターゼが高値を示した。以上から血清中トリプターゼの高値は、重篤なアレルギー症状誘発閾値の低下を反映することが示唆され、アナフィラキシーの発現予知マーカーとして有用であることが明らかとなった。

A. 研究目的

近年注目されている急速経口免疫療法（rush-OIT）は、その有効性で注目を浴びているが、安全性の面で食物増量時における重篤な副反応の軽減が課題である。このような背景からアナフィラキシーの予知マーカーを開発する必要があり、昨年の本研究において肥満細胞の顆粒に含まれるタンパク分解酵素であるトリプターゼおよび好酸球に含まれる強い組織障害作用を持つ ECP について検討を行った。その結果、鶏卵負荷前の血清中トリプターゼ高値が鶏卵負荷後のアナフィラキシー症状発現の予知マーカーとなる成績を報告した。今回は、

多施設の rush-OIT 症例も含め、鶏卵摂取後の重篤なアレルギー症状発現の有無と血清中トリプターゼおよび ECP の測定値と、臨床症状等との関連性について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

鶏卵に対する rush-OIT を実施した 20 症例を対象とした。登録時二重盲検食物負荷試験（DBPCFC）前に 20 症例の血清中トリプターゼおよび ECP を測定し、重症度、症状発現閾値、急速免疫療法期での到達維持量、退院日数との関連性について検討した。

2. 方法

上記対象から得た血清中のトリプターゼおよび ECP は、ImmunoCAP(酵素免疫測定法、Phadia AB, Uppsala, Sweden)を用いて測定した。なお、今回の検討では十分な n 数を確保できない群もあったが、参考として統計的解析法は Mann-Whitney 法を用いて検定を行い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

B. 研究結果

1. 非加熱粉末卵白による DBPCFC において Sampson らの Grade3 以上の症状を呈した 17 症例(症状内訳:消化器症状 15 例、呼吸器症状 2 例)の中で、症状発現閾値が 100mg 以下であった群 (12 例) では、症状誘発閾値が 250mg 以上であった群 (5 例) と比較し、有意差をもって負荷前の血清中トリプターゼが高値を示した(閾値 100mg 以下 中央値 $3.11 \mu\text{g/L}$; 範囲 $1.86\text{-}7.34 \mu\text{g/L}$ 、閾値 250mg 以上の群 中央値 $1.56 \mu\text{g/L}$; 範囲 $0.9\text{-}3.78 \mu\text{g/L}$ 、 $P < 0.05$) (図 1)。
2. 登録時 DBPCFC における血清中トリプターゼと急速免疫療法期における抗原到達目標量(鶏卵 1 個 60g)の検討では、目標量に到達できなかった群 (3 例) では目標量に到達できた群 (17 例) と比較し、血清中トリプターゼが高値を示した(目標量達成 中央値 $2.66 \mu\text{g/L}$; 範囲 $0.9\text{-}4.75 \mu\text{g/L}$ 、目標量未到達 中央値 $4.25 \mu\text{g/L}$; 範囲 $3.75\text{-}7.34 \mu\text{g/L}$ 、 $P < 0.05$) (図 2)。なお、目標量に到達できなかった 3 例中 2 例では急速免疫療法期に Grade2 以上の症状が頻回に認められた。
3. 登録時 DBPCFC における血清中トリプターゼと急速期の退院までの日数についての検討では、14 日以内に退院できた群 (3

例)と比較し、退院までに 14 日以上要した群 (17 例) では血清中トリプターゼが高値を示した (14 日以内 中央値 $1.56 \mu\text{g/L}$; 範囲 $0.9\text{-}1.61 \mu\text{g/L}$ 、14 日以上 中央値 $2.94 \mu\text{g/L}$; 範囲 $0.9\text{-}7.34 \mu\text{g/L}$ 、 $P < 0.05$) (図 3)。14 日以内に退院できた 3 例では、登録時の DBPCFC における症状発現閾値が 250mg 以上であり、急速免疫療法期における Grade3 以上の症状発現も 1 日のみと少なかった。

4. 1.2.3.の全ての検討において、血清中 ECP は両群間で有意差を認めなかった。

D. 考察

鶏卵に対する rush-OIT を実施した 20 症例の登録時 DBPCFC 前の血清中トリプターゼ値は重篤な副反応の症状発現閾値、急速免疫療法期での到達維持量、退院日数と関連性があった。ハチ毒アレルギーにおいて、ベースラインの血清中トリプターゼ値と副反応の重篤度は正相関するとの報告 (Clin Exp Allergy 2003;33,1216-1220)やベースラインの血清中トリプターゼ値が $10 \mu\text{g/L}$ 以上の場合は、ハチ毒アレルギーの原因となるアレルゲンの刺激によって重篤な副反応を引き起こすリスクファクターになるという報告 (J Investig Allergol Clin Immunol 2007;17,65-69)、また、食物アレルギー患者の負荷試験前と負荷試験後の血清中トリプターゼ値を比較したところ、アナフィラキシー群では負荷試験後にトリプターゼ値の上昇がみられたという報告 (第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会抄録)がある。また、昨年の筆者らの研究において負荷前の血清中のトリプターゼ高値が負荷後のアナフィラキシー症状発現と関連があることを報告した(G.研究発表 3),4)。

本研究において、食物負荷前の血清中トリプターゼ高値と 1) Grade3 以上の重篤なアレルギー症状を引き起こす卵白閾値と、2) 急速期の抗原到達目標量と、3) 急速期の退院までの日数との関連性が明らかとなり、安全な rush-OIT を実施する上で、実施前のトリプターゼ測定値が役に立つと考えられた。

E. 結論

本研究において、rush-OIT における血清中トリプターゼの高値は、Grade3 以上の重篤なアレルギー症状誘発とその誘発閾値が低いことの両者を反映することが示唆された。以上の成績より、血清中トリプターゼは、アナフィラキシーの発現予知マーカーとして有用であり、安全な rush-OIT を実施するための重要な検査のひとつになることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究

論文

- 1) Yoshihara S, Ono M, Yamada Y, Fukuda H, Abe T, Arisaka O: Suplast tosilate for prophylaxis of pediatric allergy. Atopic dermatitis, Edited by Esparza-Gordillo et al, InTech, 289-298, 2012.
- 2) 吉原重美: 学校給食における食物アレルギーの現状と対応, 学校給食, 63, 26-32, 2012.
- 3) 吉原重美: アレルゲンコンポーネント検査の意義, 小児内科, 44(12), 2047-2050, 2012

発表

- 1) 福島啓太郎, 吉原重美, 金子堅太郎,

渡部弥栄子, 福田啓伸, 山田裕美, 有阪 治: 急速経口免疫療法を試みたが中断せざるを得なかった卵アレルギー症例の検討. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012, 5.

- 2) 福田典正, 福田由紀美, 廣田直子, 高野清美, 今村祥美, 田村佳津江, 吉原重美: 加熱卵制限解除後に生卵負荷試験を施行した症例の解析. 第 29 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会, 大阪, 2012, 6.
- 3) 福田啓伸, 吉原重美, 福島啓太郎, 金子堅太郎, 渡部弥栄子, 山田裕美, 有阪 治: 急速経口免疫療法の副反応としてのアナフィラキシー発現予知マーカーに関する検討. 第 49 回日本小児アレルギー学会, 大阪, 2012, 9.
- 4) 福田啓伸, 吉原重美, 福島啓太郎, 金子堅太郎, 渡部弥栄子, 山田裕美, 有阪 治: アナフィラキシー発現予知マーカーとしての血清中トリプターゼの有用性について. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012, 11.
- 5) 福田典正, 吉原重美: 加熱卵制限解除後に非加熱卵(卵白)負荷試験を施行した 118 例の解析. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012, 11.
- 6) 福島啓太郎, 吉原重美, 金子堅太郎, 福田啓伸, 山田裕美, 有阪 治: 卵白コンポーネントに対する特異抗体価による鶏卵アレルギー耐性獲得の指標に関する検討 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011, 11.

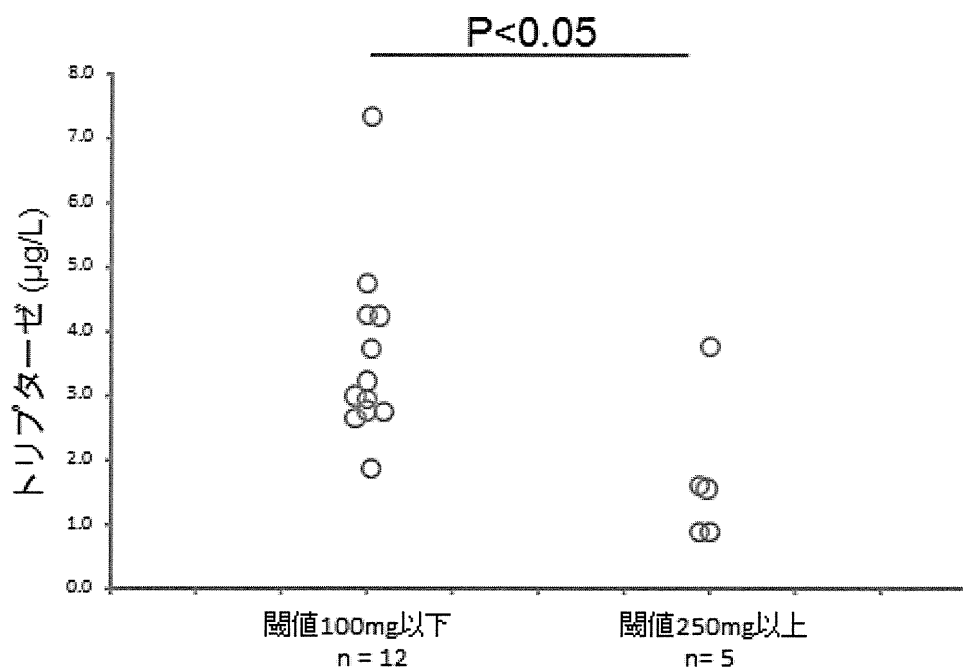


図1 Grade3以上の症状発現閾値とトリプターゼ値の関係

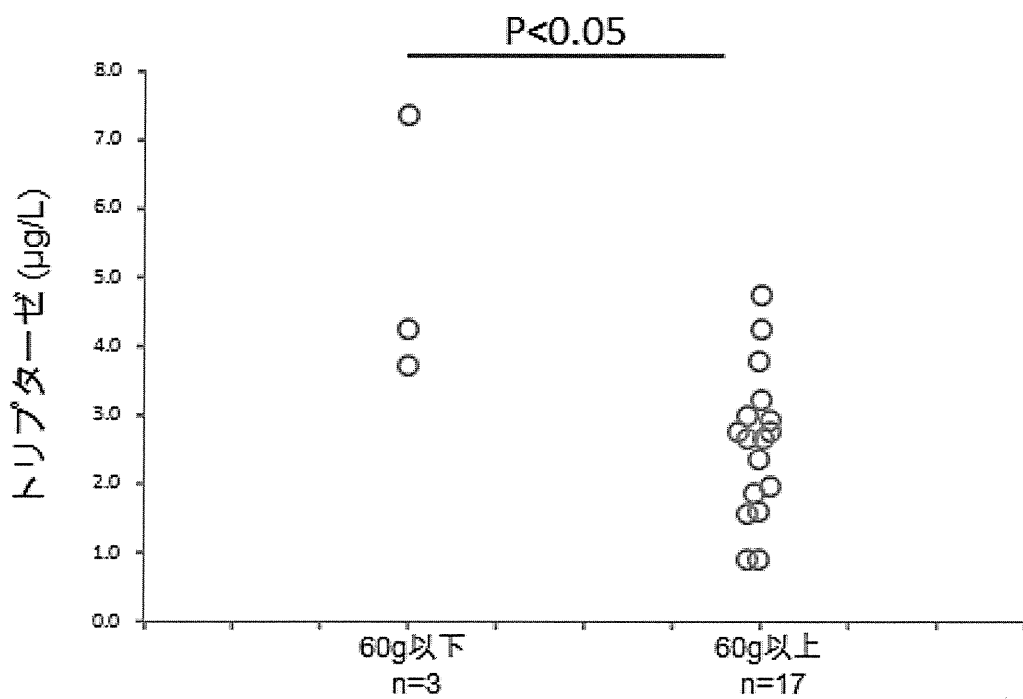


図2 抗原到達目標量とトリプターゼ値の関係

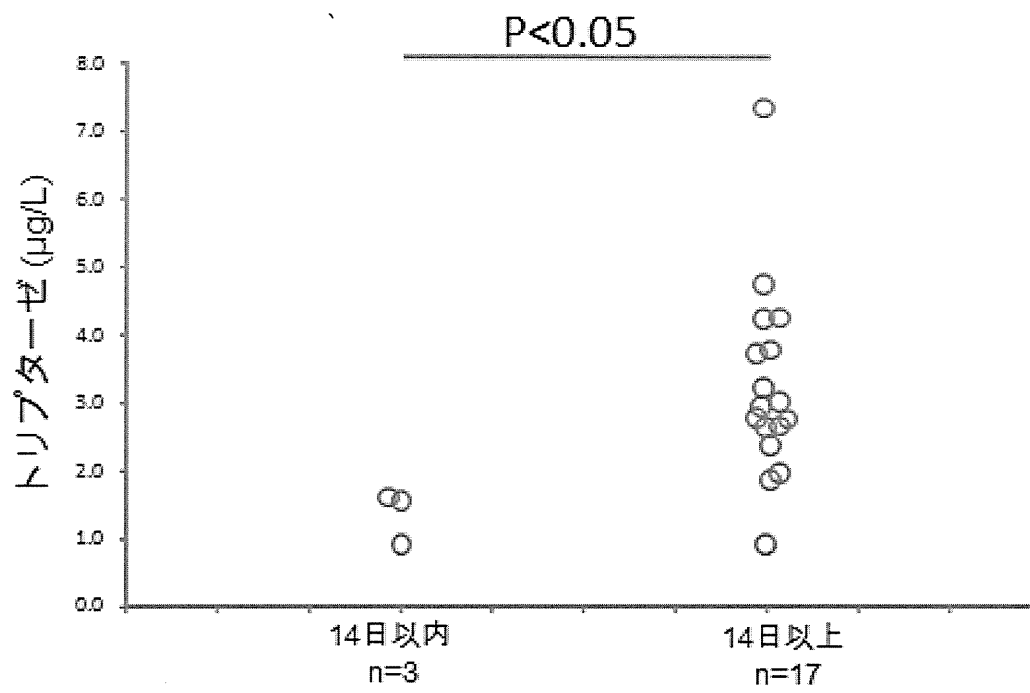


図3 急速期の退院までの日数とトロプターゼ値の関係

経口免疫療法による好塩基球反応性の変化

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

研究要旨

重症の食物アレルギーの治療としての急速経口免疫療法の有用性が報告されている一方で、重篤な副作用も起こっている。そのため治療の適応と経過の評価に有用なバイオマーカーが求められている。好塩基球ヒスタミン遊離試験（以下 HRT）は *in vitro* の検査でありながら生体内のアレルギー反応を最もよく示す検査として活用が期待できる臨床検査である。本研究では牛乳アレルギー児の急速経口免疫療法の経過中における HRT を経時的に測定することにより、HRT が急速経口免疫療法の適応の決定や耐性の獲得の指標となりうるかどうかを検討した。

2013年3月10日までに18例について維持期開始後12ヵ月終了時まで検討した。経時的に HRT を検討することにより経口免疫療法により脱感作がおり、やがて耐性の獲得に至る可能性を示すことができ、経時的に行う HRT は、食物アレルギーにおける経口免疫療法を安全に行うための指標および耐性の獲得のメカニズムを明らかにするための有用な情報を提供すると考えられた。

A. 研究目的

A. 研究目的

重症の食物アレルギーの治療としての急速経口免疫療法の有用性が報告されている一方で、重篤な副作用も起こっている。そのため治療の適応と経過の評価に有用なバイオマーカーが求められている。好塩基球ヒスタミン遊離試験（以下 HRT）は *in vitro* の検査でありながら生体内のアレルギー反応を最もよく示す検査として活用が期待できる臨床検査である。

本研究では牛乳アレルギー児の急速経口免疫療法の経過中における HRT を経時的に測定することにより、HRT が急速経口免疫療法の適応の決定や耐性の獲得の指標となりうるかどうかを検討した。

B. 研究方法

末梢血中好塩基球からのヒスタミン遊離試験は、HRT シオノギ®のキットを利用し、一部方法を変えて行った。抗白血球モノクローナル抗体 BA312 をつけたマグネットビーズと磁石を用いて末梢血から好塩基球を取り出し、アビジンプレート上で抗原と反応させ、遊離したヒスタミンを競合 ELISA 法にて測定した。HRT シオノギ®では抗原があらかじめセットされているが、今回行っ

た変法では用意した抗原をマニュアルでアビジンプレートの各ウェルに入れることにより抗原が自由に選択できるという点が相違点であり、検査の原理は HRT シオノギ®と同じである。抗原としては牛乳（HRT シオノギ®）の他、牛乳の主要抗原コンポーネントタンパク質と考えられている β -ラクトグロブリン（以下 β -LG、Sigma 社）、カゼイン（三重病院よりの供与）を用いた。分離した好塩基球を各抗原を 10 倍希釈系列により作製した 5 濃度（0.4, 4, 40, 400, 4000ng/mL）の抗原液で刺激した。

結果は、各抗原濃度別に以下に示す計算式によりヒスタミン遊離率を算出し、横軸に抗原濃度を縦軸にヒスタミン遊離率にとったヒスタミン遊離曲線で表した。

$$\text{ヒスタミン遊離率 (\%)} = \left\{ \frac{\text{抗原特異的ヒスタミン遊離量} - \text{非特異的ヒスタミン遊離量}}{\text{総ヒスタミン量} - \text{非特異的ヒスタミン遊離量}} \right\} \times 100$$

採血は治療群では、①登録時または①'治療開始前（急速期の開始が割付日より4週間以上あいた場合のみ）、②急速期7日目前後、③急速期終了時、④維持期2ヵ月後、⑤維持期12ヵ月後の5回（条件によっては6回）、対照群ではこれに割付3ヵ月後が加わるため、6回（条件によっては

7回)となる。検体は採血後輸送され、翌朝10時より検査を行った。

C. 研究結果

2013年3月10日までに18例について維持期開始後12ヵ月終了時まで検査を行うことができた。

経時的に行ったHRTの結果からは4例は経過良好で耐性の獲得につながることを示唆された。臨床経過の情報が得られた中で最も経過良好と考えられる症例の牛乳、 β -ラクトグロブリン(以下 β -LG)、カゼインのヒスタミン遊離曲線の推移を図1~3に、好塩基球中の総ヒスタミン量と非特異的ヒスタミン遊離量を図4に示す。牛乳および抗原コンポーネントタンパク質のヒスタミン遊離曲線は経時的に下方移動し、各抗原濃度におけるヒスタミン遊離率が経時的に低下していった。 β -LGとカゼインによるヒスタミン遊離曲線のパターンが異なることは昨年報告した通りである。

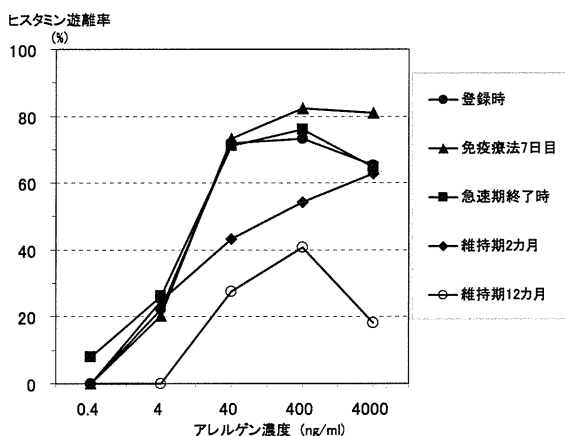


図1 牛乳ヒスタミン遊離曲線の推移

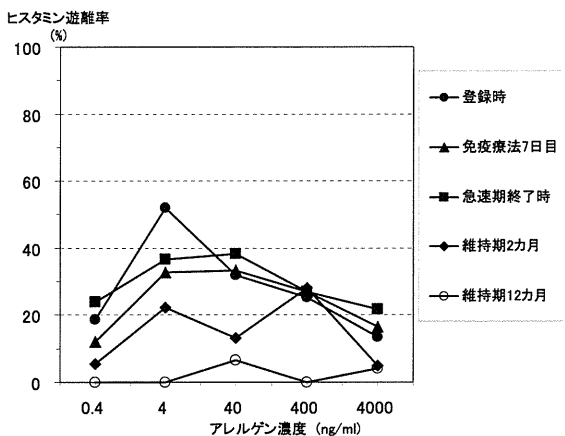


図2 β -LGヒスタミン遊離曲線の推移

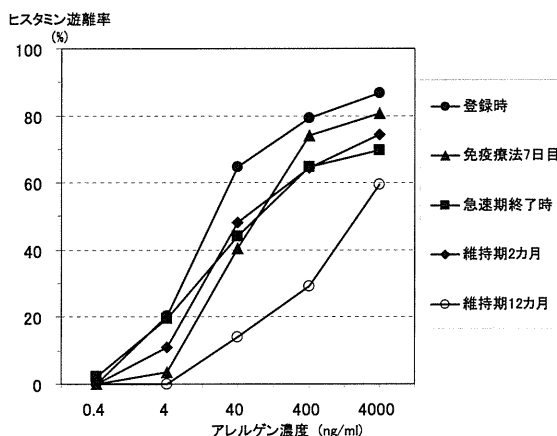


図3 カゼインヒスタミン遊離曲線の推移

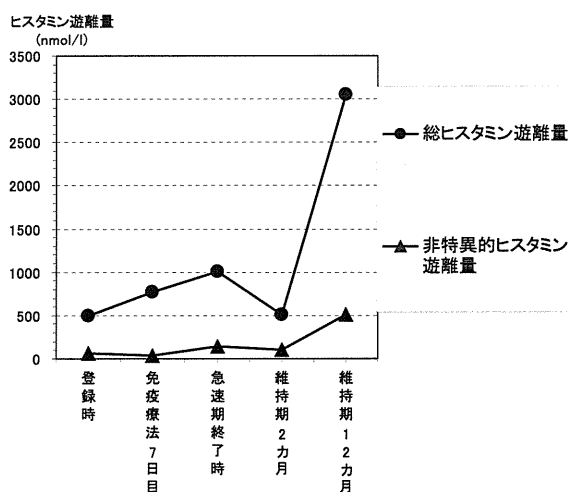


図4 総ヒスタミン量および非特異的ヒスタミン遊離量の推移

経過良好の4症例とも同様のパターンを示し、維持期12ヵ月を経過した後の好塩基球中の総ヒスタミン量も高く、症状が安定していることを示唆していると考えられた。図1~4にデータを示した症例は抗ヒスタミン薬の内服は急速期のみであり、牛乳200mLの摂取が維持できている。全例が登録時の牛乳の閾値が10mLと高いこと、HRTでは低濃度域におけるカゼインに対する反応性が低いことが共通していた。3例は急速期終了後から維持期12ヵ月以降も牛乳200mLの摂取を続けていたが、1例は維持期2ヵ月以降は50mLを維持量としていた。

13例は耐性獲得には至っておらず脱感作状態であると判定でき、維持期12ヵ月後に2週間牛乳摂取中止後のヒスタミン遊離曲線は維持期2ヵ月後よりも上方移動した。2週間の中止期間に

より脱感作状態が解除されたことが原因であると考えられた。

このうち 9 例では維持期開始後の好塩基球内総ヒスタミン量が高く、症状も安定しており、さらに治療を継続すれば耐性を獲得する可能性が高いと考えられた。登録時の閾値は10mLが2例、3mLが2例、1mLが5例であった。

脱感作状態であるが総ヒスタミン量の低い4例はまだ不安定な状態であり耐性獲得を誘導するためには維持量の変更など治療計画の見直しが必要であると考えられた。登録時の閾値は1例で10mL、残りの3例は1mL以下であった。

好酸球性胃腸炎で現在摂取中止している残りの1例は、経過中1~2mLしか摂取できず、2ヵ月の維持期においてすでに各濃度におけるヒスタミン遊離率が登録時より高く、治療困難が治療開始初期より予測された症例であった。

D. 考察

好塩基球の反応性を HRT により経時的に検討し、12 か月経過した 18 例についてその結果を解析したところ、経過不良の 1 例を除いて 2 ヶ月の維持期において脱感作状態に導くことが可能であった。維持期 12 ヶ月後に 2 週間の牛乳摂取休止期間後の HRT により経過を判定すると、4 例は耐性を獲得した可能性があるが、残りの 13 例は脱感作状態であると判定できた。

また、登録時の閾値のデータとの関連を検討すると、経過良好例では登録時の閾値が高かったことより、経口免疫療法の適応のある症例の選択を決める 1 つのポイントとして治療開始前の負荷試験の閾値をあげることができると考えられた。

以上のことから経時的に HRT を検討することにより経口免疫療法により脱感作がおり、やがて耐性の獲得に至る可能性を示すことができた。これらのデータから HRT は経口免疫療法の適応の決定や耐性の獲得の指標となりうることが示唆された。また、好塩基球の反応性を見ることは、経口免疫療法の適応の決定と、治療の安全性の予測に役立つのみならず、耐性獲得を目指した食事療法の提案にもつながるものと考えられる。

今回の解析は HRT の経時的推移と負荷試験時の閾値、牛乳維持量を基に解析したものであるが、詳細な臨床データと合わせて解析すること、さらに長期間にわたり経過を検討することにより、より有用なデータが得られるものと考えられる。

E. 結論

経時的に行う HRT の結果の解析は、食物アレルギーにおける経口免疫療法を安全に行うための指標および耐性の獲得のメカニズムを明らかにするための有用な情報を提供すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤節子. 乳幼児の食物アレルギー. 診断と治療社. 東京、2012年9月
- 2) 伊藤節子. 食物アレルギーの早期診断と治療の重要性—アレルギーマーチの予防も含めて. 小児内科. 2012;44:2055-2059
- 3) 伊藤節子. アレルゲン (抗原) 特異的 IgG 4 抗体. アレルギー・免疫 2013;20:84-92

2. 学会発表

- 1) 伊藤節子. 食物アレルギーの治療管理の実際と問題点. 第 115 回日本小児科学会学術集会分野別シンポジウム「食物アレルギーの日常管理と問題点」2012年4月20日(福岡市)
- 2) Setsuko Ito. A list of cow's milk allergen exchange based on the quantitative evaluation of milk protein at antigen component level in cooked food. EAACI 2012 Geneva. 2012年6月18日(Geneva, Switzerland).
- 3) 伊藤節子. 「食べる」ことを目指す食物アレルギーの診断と治療. 第 49 回日本小児アレルギー学会 教育講演 2012年9月15日(大阪市)
- 4) 伊藤節子. 乳幼児の食物アレルギーにおける食事指導の基本. 第 34 回日本臨床栄養学会パネルディスカッション「小児の食物アレルギーへの対応 Up to Date」2012年10月6日(東京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

経口免疫療法の動物モデルの開発

研究分担者 北中 幸子 東京大学医学部小児科 准教授
研究協力者 伊藤 直香 東京大学医学部小児科 大学院生
理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫記憶研究グループ 研修生

研究要旨

食物アレルギーは小児の約 5%を占める重要な疾患であるが、未だその発症・治癒メカニズムは不明であり、根治療法も確立されていない。また、ヒト臨床研究では得られる検体が限られるためメカニズム解明が難しい一方、モデル動物ではヒトと差異が生じてしまうという問題がある。そこで、従来のマウスと比べ、ヒトでの発症機序に近いモデルとなる可能性がある、アジュバントを用いずに経皮感作させることで作製した新しい食物アレルギーモデルマウスを開発し、ヒトとの差異の縮小を目指したうえで、そのモデルマウスを使用して、食物アレルギーの発症メカニズム、および、食物アレルギーに対する急速経口免疫療法（rush OIT）の奏功メカニズムの解析を行うこととした。新しく経皮感作により作製した卵白アルブミン（OVA）アレルギーマウスでは、血清OVA特異的IgE抗体価の上昇を認め、OVAの経口摂取により下痢症状を呈し、大腸組織において炎症所見を認めた。また、rush OITは本モデルマウスにも有効であり、本療法により、症状誘発閾値の上昇、下痢症状の消失、特異的IgE抗体価の低下、大腸組織炎症所見の改善を認めた。本療法経過中の特異的IgE抗体価の変動は、ヒトにおいてみられる変動と同様の傾向を示し、本モデルマウスはヒトに近い食物アレルギーモデル動物として有用であると思われた。

A. 研究目的

食物アレルギーは小児の約 5%を占める重要な疾患であるが、未だその発症・治癒メカニズムは不明で、根治療法も確立されていない。また、ヒト臨床研究では得られる検体が限られるため、メカニズム解明が難しいという問題があり、モデル動物による研究も必要となるが、モデル動物による研究はヒトと差異が生じるという問題がある。既に報告されているマウスによる研究では、コレラトキシンをアジュバントとしてアレルギーとともに摂取させる方法やアレルギーをアジュバントとともに皮下注射する方法等により免疫をつけたマウスを使用している。しかし、実際の重症食物アレルギー患児は乳児期にアトピー性皮膚炎やドライスキンなどの皮膚バリア損傷を認めていた症例が多く、アレルギーの皮膚への塗布によりそのアレルギーに対する食物アレルギーの発症率が増加するという出生コホート研究の報告もみられており、ヒトでの感作経路は経皮感作が主である場合もあると考えられた。よって、従来のマウスと比べ、ヒトでの発症機序に近いモデルとなる可能性が高い、アジュバントを用いずに経皮感作により作製した食物アレルギーモデルマウスを新たに開発し、マウスモデルが持つヒトとの差異を

縮小し、そのマウスに急速経口免疫療法（rush oral immunotherapy: rush OIT）を行うことで、未だ明らかでない食物アレルギーの発症メカニズム、および、食物アレルギーに対する rush OIT の奏功メカニズムの解析を行うこととした。

B. 研究方法

1. 経皮感作による食物アレルギーマウスモデルの作製

7週齢のBALB/cマウス（雌）の背部の毛を剃り、その部位にアレルギーとして卵白アルブミン（Ovalbumin : OVA）溶液を含ませた綿をパッチした。アジュバントは用いなかった。コントロールとしてはPBS溶液を用いた。パッチは1週間後に外し、1週間の間隔をおいて、合計3回パッチを行った。その後、週に3回、OVAを経口投与して下痢症状を誘発し、下痢症状が安定して出現することを確認した後、OVA経口投与による症状誘発閾値の判定を行った。

2. 経皮感作食物アレルギーマウスモデルを用いた急速経口免疫療法(rush OIT)とメカニズム解析

経皮感作食物アレルギーモデルマウスを作製後、ヒトにおけるrush OITと同様に、閾値より少ない量から、連日漸増したOVAを経口投与していくこ

とで、本マウスにrush OITを行った。コントロールにはPBSを使用した。その後、症状誘発閾値の判定を再度行い、閾値の変化を調べ、このマウスにおけるrush OITの方法と有効性についての確認を行った。

解析は、経皮感作前、経皮感作終了時、OVA 経口投与後下痢症状誘発時（rush OIT開始前）、rush OIT施行中、rush OIT施行後のそれぞれの時点で、小腸、大腸、パイエル板、腸間膜リンパ節、脾臓の組織採取と採血、採便を行い、フローサイトメトリーや組織染色、ELISA法による抗体価測定などにより解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）および研究施設における倫理規定等を遵守し、倫理審査委員会の承認を得た後に実施した。

C. 研究結果

1. 経皮感作による食物アレルギーマウスモデルの作製

ヒトにおけるアレルギー発症機序を模倣した、経皮的に感作させた食物アレルギーモデルマウスの作製を試みた。

3回の皮膚パッチ終了直後の解析結果では、OVA 特異的IgE 抗体価はOVA 群（OVA パッチ群）でのみ上昇を認め、コントロール群（PBS パッチ群）では変化を認めなかった。また、大腸の組織像では、OVA 群とコントロール群で明らかな違いを認めなかった（図1）。

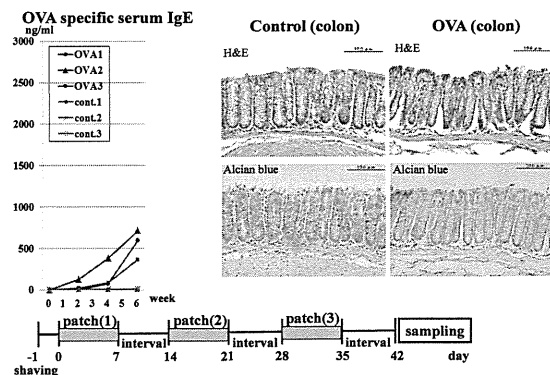


図1 経皮感作終了直後での解析結果

次に、パッチ終了後にOVAの経口投与を繰り返すと、コントロール群では下痢症状は認めな

かったものの、OVA 群では下痢症状、体重減少を認めた。OVA 特異的IgE 抗体価はOVA 群でのみ、さらに上昇を認めた。大腸の組織像では、コントロール群と比べ、OVA 群ではcryptの伸長とムチン産生の増加を認めた（図2）。

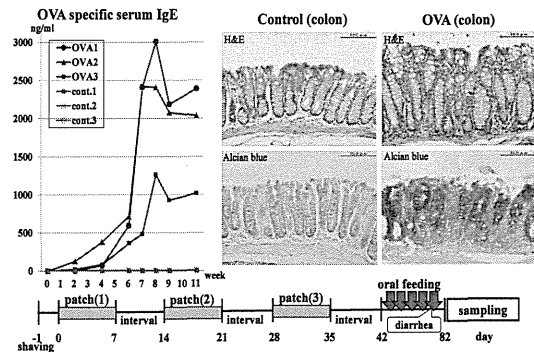


図2 OVA 経口投与後の解析結果

症状誘発閾値の判定は下痢症状で評価し、OVA 群は2~20 mg で下痢症状の誘発を認め、コントロール群では60 mg 以上においても下痢症状を認めなかった。

これらの結果から、OVAの経口摂取によりアレルギー性炎症が生じていると考えられ、食物アレルギーの経皮感作モデルマウスができたと考えて、この後、本モデルマウスにヒトと同様の方法で、rush OITを試みた。

2. 経皮感作食物アレルギーマウスモデルを用いた急速経口免疫療法(rush OIT)とメカニズム解析

作製したマウスに、rush OIT 開始前の症状誘発閾値よりも少ない量から連日、少しずつ増量しながらOVAを経口摂取させていったところ、症状誘発閾値の上昇をみた。OVAパッチ群であっても、OVAを摂取せず、PBSを摂取し続けたマウスでは、閾値の変化はみられなかった。本モデルマウスにおいても、ヒトと同様に、rush OITは有効であることが確認された。

rush OIT 施行中と施行後の解析結果では、OVA 特異的IgE 抗体価は一旦、rush OIT 開始前よりも上昇したが、その後、低下傾向を認めた。このIgEの動向はヒトにおいてみられる動きと同様であった。また、大腸の組織像において認められたcryptの伸長は、rush OIT 開始前と比べて改善を認めていた（図3）。フローサイトメトリーによる各組織の解析では、各時点において、リンパ球CD4/CD8比、制御性T細胞、肥満細胞などについて解析し、まだ解析途中であるが、現時点までに有意差を得

ている結果は、大腸における rush OIT 後の肥満細胞増加などとなっている。

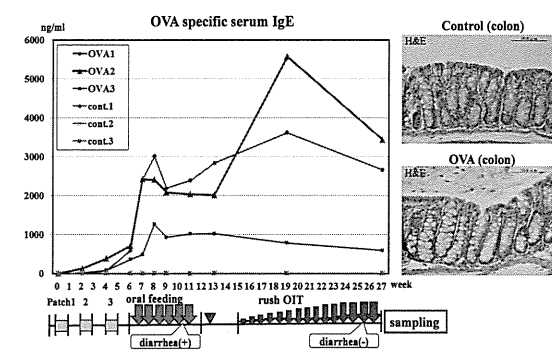


図3 rush OIT 施行後の解析結果

D. 考察

従来の方法により免疫したマウスは、ヒトにおける発症過程と異なる可能性があり、よりヒトに近いモデルを作製する必要があると考え、アジュバントを用いずに経皮感作にて作製した食物アレルギーモデルマウスを新しいモデルとして確立した。これまで、食物アレルギーの原因は、消化管における感作が中心であると考えられてきており、そのため、除去食が治療の中心となり、マウス研究においてもアジュバントを用いながら全身感作や消化管感作をさせることで作製したマウスが使用されていた。しかし、重症食物アレルギー患児は乳児期に皮膚バリア損傷を認めていた症例が多く、ピーナツオイルの皮膚塗布によりピーナツアレルギー発症率が増加するという報告もあり、臨床現場での経験からも、ヒトでの感作経路は経皮感作が主となっている症例も多いのではないかと考えた。この経皮感作食物アレルギーモデルマウスの実験は2009年春より開始していたが、その後、「茶のしずく」石鹼により、経皮感作による食物アレルギー発症がヒトにおいても実際に起こることが明らかとなり、この仮説は正しかったと思われる。

新しく作製した経皮感作 OVA アレルギーマウスでは、OVA 特異的 IgE 抗体価の上昇を認め、OVA の経口摂取により下痢症状を呈し、大腸組織において炎症所見を認めた。また、rush OIT は本モデルマウスにも有効であり、本療法により症状誘発閾値の上昇、下痢症状の消失、OVA 特異的 IgE 抗体価の低下を認め、同時に、大腸組織の炎症所見の改善を認めた。本療法経過中の OVA 特異的 IgE 抗体価の変動はヒトにおいてみられる変動と

同様の傾向を示した。これらの結果から、本モデルマウスはヒトに近い発症機序による食物アレルギーモデルとして、食物アレルギーの発症・治療メカニズム解明のために有用なモデル動物であると考えられた。

これらのマウスの実験から、皮膚・粘膜バリア機能を改善してアレルゲンの皮膚・粘膜からの侵入を抑えつつ、アレルゲンを経口摂取していくことが、食物アレルギー治療（発症予防）につながりやすいことが考えられた。

今後も本モデルマウスを用いながらメカニズムの解析を進め、得られた結果をヒト臨床検体における解析結果と照らし合わせるにより、最終的にはヒトにおけるメカニズムの解明を目指したいと考えている。

E. 結論

ヒトに近い発症機序によると思われる新しい食物アレルギーモデル動物を確立した。本モデルマウスにおいても rush OIT は有効であり、本モデルマウスはヒトにおける食物アレルギーの発症・治療メカニズム解明のために有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int.* 59; 43-51: 2010.
- 2) 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. 食物アレルギーに対する根本的治療法、経口免疫療法について. 第5回栃木小児アレルギー疾患懇話会、2010年9月8日(招待講演)
- 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23回日本アレルギー学会春季臨床大会、2011年5月14日
- 3) 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
- 4) 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

5) 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

6) 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

7) 伊藤直香、下条直樹、藤澤隆夫、岩田力、J-OIT 研究グループ. 鶏卵アレルギーに対する多施設 RCT による経口免疫療法1年後の経過. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、2012年5月13日

8) 伊藤直香、下条直樹、藤澤隆夫、岩田力、J-OIT 研究グループ. 牛乳アレルギーに対する急速経口免疫療法(多施設 RCT). 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、2012年5月13日

9) 矢島裕子、高岡有理、鶴珠緒、池岡美根子、錦戸知喜、吉田之範、亀田誠、土居悟、伊藤直香、下条直樹、藤澤隆夫、岩田力、J-OIT 研究グループ. 急速経口免疫療法を受けた児の保護者の生活の質(QOL)について. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、2012年5月13日

10) 伊藤直香. 食物アレルギーに対する経口免疫療法とメカニズムの解明. 第29回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、2012年6月17日(招待講演)

11) 伊藤直香. 食物アレルギーの現状と新しい根本的治療法「経口免疫療法」について. 第13回小児アレルギーAGORA 東京セントラル講演会、2012年7月4日(招待講演)

12) 伊藤直香. 急速経口免疫療法～多施設共同 RCT の結果からの考察～. 第5回愛知アレルギー・免疫療法研究会、2012年9月8日(招待講演)

13) 伊藤直香、下条直樹、藤澤隆夫、岩田力、J-OIT 研究グループ. 追加発言: 鶏卵アレルギーに対する多施設共同 RCT による急速経口免疫療法について. 第49回日本小児アレルギー学会、2012年9月15-16日(シンポジスト依頼)

14) 伊藤直香、下条直樹、藤澤隆夫、岩田力、J-OIT 研究グループ. 牛乳アレルギーに対する急速経口免疫療法多施設共同ランダム化比較試験. 第49回日本小児アレルギー学会、2012年9月15-16日

15) 伊藤直香、下条直樹、藤澤隆夫、岩田力. 鶏卵アレルギーに対する急速経口免疫療法多施設共同ランダム化比較試験の経過について. 第40回日本臨床免疫学会、2012年9月27日

16) 伊藤直香、下条直樹、藤澤隆夫、岩田力. 鶏卵アレルギーに対する急速経口免疫療法多施設 RCT の1年後経過. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会、2012年12月1日

17) 伊藤直香、下条直樹、藤澤隆夫、岩田力. 急速経口免疫療法の効果と副反応: 治療抗原による比較. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会、2012年12月1日

18) 長門(伊藤)直香. 食物アレルギーに対する急速経口免疫療法の効果と副作用～多施設共同ランダム化比較試験の結果から～. 東京小児アレルギーフォーラム 2013、2013年2月23日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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）急速経口免疫療法を受けた児の保護者の生活の質（QOL）の変化についての検討

研究分担者	北林 耐	（所属）国際医療福祉大学三田病院小児科 教授
研究協力者	矢島裕子	（所属）大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科 診療主任
	高岡有理	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科 医長
	鶴珠緒	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科 レジデント
	池岡美根子	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科 レジデント
	錦戸知喜	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科 診療主任
	吉田之範	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科 副部長
	亀田 誠	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科 部長
	土居 悟	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科 主任部長

研究要旨

近年、重症の食物アレルギーを持つ患児に対する治療法として、急速経口免疫療法（rush Oral Immunotherapy : rush OIT）の有用性を示す報告が多くなってきている。今回我々は、重症の鶏卵アレルギーの患児を対象に rush OIT を実施し、治療前後の患者家族の生活の質（QOL）の変化について保護者にアンケート調査を行った。

治療群、対照群ともに維持期2ヵ月後には治療開始前より有意にQOLの改善がみられ、rush OITの経過（平均免疫療法期間、退院までの平均日数、免疫療法中の誘発症状、維持期2ヵ月までの誘発症状）に有意差はなかった。QOLが改善した群20名とQOLが不変または低下した群14名について、QOLに関連する因子を検討したところ、退院までの平均日数と免疫療法中の消化器症状の出現回数が多いものほど、有意差をもってQOLの程度が不変または低下していると感じていた。また維持期12ヵ月後に行ったQOL調査でも、治療群、対照群とも、治療前に比較して有意差をもってQOLの改善が認められた。

rush OITは重症の鶏卵アレルギー患者家族のQOLの改善に有用であることが確認された。

34名（治療群18名、対照群16名）であった。治

A. 研究目的

近年、食物アレルギーに対する急速経口免疫療法（rush Oral Immunotherapy : rush OIT）の有効性を示す報告が多くなってきている。本治療が実際に患者家族の生活の質（QOL）の改善につながっているかを検討するために、多施設ランダム化比較対照試験でrush OITに参加した鶏卵アレルギー児の保護者を対象に、治療前後のQOLの変化を調査することにした。

B. 研究方法

5～15歳の鶏卵アレルギー児45名を治療群、対照群にランダムに割り付けを行い、対照群は3ヵ月間除去食を継続した後に急速免疫経口療法を行った。このうちQOLの解析が可能であったのは、

療群は割付時（治療開始前）、維持期2ヵ月後、維持期12ヵ月後に、対照群は割付時、割付3ヵ月後（治療開始前）、維持期2ヵ月後、維持期12ヵ月後に、Benjamin L Cohenらの家族に対するQOL尺度（JACI, 2004）を大矢らが標準化した日本版QOL調査票を用いて調査を行った。

C. 研究結果

患者背景であるが、治療群、対照群で、平均年齢、男女比、アレルギー疾患の合併、平均卵白特異IgE、粉末卵白の負荷試験による閾値、平均除去食品数を比較したが、有意差はなかった（表1）。対照群では割付時と割付3ヵ月後のQOLに変化はみられなかったが、治療群、対照群ともに維持期

2ヵ月後には治療開始前より有意にQOLの改善がみられ(図1)、rush OITの経過(平均免疫療法期間、退院までの平均日数、免疫療法中の誘発症状、維持期2ヵ月までの誘発症状)に有意差はなかった(表2)。一方、総点数については大きなばらつきがあり、改善の程度も様々であった。

QOLが改善した群20名とQOLが不変または低下した群14名について、QOLに関連する因子を検討したところ、退院までの平均日数(17.9±4.7日 vs 26.4±11.8日)と免疫療法中の消化器症状の出現回数(2回(0-31回) vs 7回(0-41回))が多いものほど、有意差をもってQOLの程度が不変または低下していると感じていることが明らかとなった(表3)。

また維持期12ヵ月後に行ったQOL調査でも、治療群、対照群とも、治療前に比較して有意差をもってQOLの改善が認められた(図1)。

D. 考察

全体としてはrush OITにより保護者のQOLは改善したが、中には改善のみられなかった症例もあった。その要因として治療経過(退院までの日数や治療中の消化器症状の出現回数)が維持期のQOLに影響を与えられたと考えられた。その他のQOLに関連する因子や長期的なQOLの経過については、今後十分検討していく必要があるように思われた。

E. 結論

rush OITは重症の鶏卵アレルギー患者家族のQOLの改善に有用であることが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 石川良子、矢川綾子、北條菜穂、今井孝成、北林 耐、板橋家頭夫: TARCは2歳未満のアトピー性皮膚炎の診断に利用できるか。第24回日本アレルギー学会春季臨床大会(大阪, 2012. 5. 12.)

2) Kitabayashi, T, Yagawa, A, Fujitani, S, Nakamura, T, Saito, T, Ishikawa, R, Hojo, N,

Kamiya, T, Itahashi, K: Component sensitization and cross-reactivity in children with peanut OAS. 31th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Geneva, 2012. 6. 19.)

3) 北林 耐、中村俊紀、斎藤多賀子、石川良子、北條菜穂、神谷太郎、板橋家頭夫: 口腔アレルギー一症状を呈するピーナッツアレルギー患児におけるLTP (Lipid Transfer Protein) の関与についての検討。第49回日本小児アレルギー学会(大阪, 2012. 5. 16.)

4) 北林 耐、佐伯葉子、佐藤佐由里、足立 満: コチニールが原因と考えられたマカロンによるアナフィラキシーの1例。第62回日本アレルギー学会秋季学術集会(大阪, 2012. 11. 30.)

5) 北林 耐、佐藤佐由里、足立 満: パラのソフトクリームでアナフィラキシーを呈したPollen Food Allergy Syndromeの1例。第13回食物アレルギー研究会(東京, 2013. 1. 27.)

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