

201229007B

厚生労働科学研究費補助金

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）

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

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 岩田 力

平成25（2013）年 3月

## 目 次

I. 総合研究報告		
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		
岩田 力	-----	3
II. 分担研究報告		
1. 食物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）の臨床的効果		
岩田 力	-----	15
2. 食物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）における免疫学的パラメーターの変化		
藤澤 隆夫	-----	23
3. 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		
竹森 利忠	-----	27
4. 「治療スケジュール立案と妥当性」と「経口免疫療法の安全性確立」に関する研究		
荒川 浩一	-----	31
5. 新規経口免疫療法の開発および免疫療法における調節性T細胞の解析に関する研究		
下条 直樹	-----	39
6. 1)食物（鶏卵）アレルギーにおける耐性獲得の指標に関する臨床検討 2)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		
吉原 重美	-----	43
7. 経口免疫療法による好塩基球反応性の変化		
伊藤 節子	-----	57
8. 経口免疫療法の動物モデルの開発		
北中 幸子	-----	61
9. Component Resolved Diagnostics (CRD) によるピーナッツアレルギーの検討 (ピーナッツアレルギーの治療が難しいのはなぜか)		
北林 耐	-----	65
10. 経口免疫療法による特異抗体の変化：アレルゲンコンポーネントの解析		
松田 幹	-----	75
11. 新規アレルゲン特異的抗体測定法の開発		
木戸 博	-----	83
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	89

# I. 総合研究報告書

## 総合研究報告書

### 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

研究代表者 岩田 力 国立病院機構三重病院 研究員／東京家政大学家政学部 教授

#### 研究要旨

食物アレルギーの根本的治療法となりえる急速経口免疫療法（rush oral immunotherapy: rush OIT）の多施設共同ランダム化比較試験を鶏卵および牛乳アレルギー患者に対して行った。二重盲検食物負荷試験で症状誘発閾値が卵白 4 g 以下、牛乳 10 ml 以下の 5 歳～15 歳の鶏卵および牛乳アレルギー患者を登録し、治療群（rush OIT 群）、対照群（除去食群）にランダム割付した。治療群では直ちに入院し、閾値より少ない量から連日最大 3 回漸増した当該食物を摂取し、目標維持量（弱加熱鶏卵 1 個、牛乳 200ml）への到達を目指す rush OIT を行った（急速免疫療法期）。その後、自宅にて同量の維持量摂取を続けた（維持期）。対照群は除去食を継続し、割付 3 ヶ月後に治療群との比較を行った後（delayed control）、同様に rush OIT を行い、維持期に移行した。登録時から維持期開始後 12 ヶ月まで、定期的に検体採取、QOL 調査、負荷試験等を行った。維持期開始後 12 ヶ月では再度 2 週間以上の完全除去期間において負荷試験を行い、耐性獲得か脱感作か、を判定した。鶏卵アレルギー 45 例、牛乳アレルギー 32 例が登録され、それぞれランダム割付された。その結果、割付け 3 ヶ月後に、鶏卵、牛乳共に治療群でのみ閾値の有意な上昇を認めた。対照群はその後に治療を開始したが、全体として、鶏卵は 88%が、牛乳は 84%は急速免疫療法期に目標量の摂取が可能となり、その所要日数は鶏卵 16 日、牛乳 34 日であった。急速免疫療法期の副反応は、鶏卵は Grade 3 : 54%、Grade 4 : 5%、Grade 5 : 2%、牛乳は Grade 3 : 46%、Grade 4 : 14%、Grade 5 : 4% で、副反応で試験中止を余儀なくされた症例は鶏卵 4 例（アナフィラキシーショック 1 例、腸炎 2 例、副反応による増量困難 1 例）、牛乳 2 例（アナフィラキシーショック 1 例、副反応による増量困難 1 例）であった。1 年間の維持期を終了、耐性獲得の判定を行ったが、鶏卵は 47.3%で閾値低下を認めず、34.2%で軽度の閾値低下、15.8%で明らかな閾値低下を認めた。一方、牛乳は閾値低下しなかったのは 16%にとどまり、軽度低下が 52%、明らかな低下が 32%であった。以上、鶏卵および牛乳アレルギー患者に rush OIT を行い、多くの例で脱感作状態を誘導できた。耐性獲得は鶏卵では約半数であったが、牛乳では少数であった。副反応も牛乳で多い傾向があり、抗原により治療反応性に差があることが明らかとなった。

そこで、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 アジュバント活性を有する 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二重盲検プラセボ対照試験で開始した。まずパイロットスタディとして 9 名の患者を登録した。今後キーオープンされたのち、有効性が認められるならば、大規模試験に移行する予定である。

安全性の確保のためには副反応リスクの高い症例を事前に同定することが求められる。そこで、治療前の特異 IgE 抗体価と負荷試験の閾値、誘発症状を組み合わせたスコアが順調に治療目標を達成できた症例よりも副反応による治療困難例で高いことが観察された。また、治療前の血清中トリプターゼ高値も予後不良に関与することを見いだした。

免疫学的メカニズムでは、即時型反応を抑制する IgG4 抗体の上昇、その結果と推定される皮膚反応、好塩基球活性化反応の低下が治療早期に認められた。抗原特異的 IgE 抗体も低下したが、その時間経過はゆっくりしたものであった。これらの免疫学的変化は経口免疫療法の奏功機序の少なくとも一部は説明するものと考えられた。さらに探索的な検討を行い、IgG4 抗体親和性の変化、Th2 亜群の機能上昇に関与する遺伝子の発現抑制も関与すると考えられた。

(研究分担者)

藤澤隆夫 国立病院機構三重病院臨床研究部長  
下条直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学准教授  
竹森利忠 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/グループディレクター  
荒川浩一 群馬大学大学院医学系 研究科小児科学教授  
吉原重美 獨協医科大学医学部小児科学准教授  
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  
北中幸子 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座准教授  
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  
松田 幹 名古屋大学大学院生命農学研究科教授  
木戸 博 徳島大学疾患酵素学研究センター応用酵素疾患代謝研究部門教授

(研究協力者)

足立雄一 富山大学医学部小児科講師  
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  
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 部長  
星岡 明 千葉県こども病院 診療部長  
鈴木修一 国立病院機構下志津病院小児科  
井上祐三朗 千葉大学大学院医学研究院小児病態学医員  
斎藤博久 成育医療センター研究所 副所長  
伊藤直香 東京大学医学部小児科 大学院生  
長尾みづほ 国立病院機構三重病院臨床研究部

A. 研究目的

食物アレルギーは小児の約5%と頻度の高い疾患であるが、患者と家族は連日の除去食という不自

由に加え、微量の誤摂取によるアナフィラキシー誘発の危険を抱えており、毎日の生活における負担には多大なものがある。しかし、未だ根本的治療は確立されていない。

近年、国内外で食物アレルギーに対する新規治療法として経口免疫療法が試みられているが、これら研究の多くは対照のない試験であり、エビデンスレベルは高くない。さらに適応基準や治療方法が不確かで、重篤な全身性副反応もみられるなど、普遍的な治療法となるための課題は山積している。今後、標準治療として確立するには、科学性を担保したランダム化比較試験を行うこと、かつ安全性を確保するための綿密な治療スケジュール調整が必要である。そして、治療の根拠となる免疫学的奏効機序の解明も必須である。

本研究では、わが国初のランダム化比較試験を、多施設共同で十分な症例数を確保して実施、最もニーズの高い鶏卵、牛乳アレルギーに対する本療法の有効性と安全性を客観的に評価するものである。

22-23年度は、鶏卵アレルギーに対する試験を行ない、つづいて23年度より鶏卵試験の安全性情報を元にプロトコール改訂の上、牛乳アレルギーを対象とした試験を行った。

免疫学的メカニズム解明のための検討も進めた。

B. 研究方法

1. 鶏卵・牛乳アレルギーに対する急速経口免疫療法 (全体研究)

(対象)

- 1) 同意取得時に5歳以上15歳以下の男女。
- 2) 鶏卵または牛乳アレルギーを持つ者。
- 3) 鶏卵または牛乳アレルギーの寛解傾向がない者。
- 4) アレルギー症状誘発閾値が卵白4g以下または牛乳10ml以下の者。
- 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。
- 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。

除外基準は以下の通りであった。

- 1) 牛乳試験では、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)。
- 2) 急速経口免疫療法の既往がある者。
- 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。

- 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。
- 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。
- 6) HIV、HBV、HCV 等の重篤な感染症が疑われる者。
- 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。

#### (試験デザインと臨床評価)

食物アレルギーは、自然寛解が認められるため、対照群を設定する必要がある。このため、治療群と対照群の2群にランダムに割り付けるランダム化比較試験とした。また、本研究で行う急速経口免疫療法は、治療中に重篤なアレルギー反応を起こす危険性があることから、急速期（急速経口免疫療法期）には入院加療が必須である。しかし、対照群に割り付けられた患者が入院加療にてプラセボ食品を摂取するデザインとすることは倫理的に難しいと考えられたため、原因食物の除去を続ける群を対照群として設定した。また、本研究に参加する全ての患者の利益を考えて、Delayed Control Trial とした。

試験対象者に対して、文書による説明を行い、同意を得た後、二重盲検経口負荷試験を行い、誘発閾値を決定、閾値が 10ml 以下で、上記基準を満たす例を 1 : 1 にランダム化割り付けした。割り付け調整因子は以下の通りとした。

- 1) 同意取得時年齢 (5~6 歳/7~15 歳)
- 2) 性別 (男性/女性)
- 3) 特異的 IgE 抗体価 (17.5 UA/mL 未満/17.5 UA/mL 以上 100 UA/mL 未満/100 UA/mL 以上)

(割付日から1年未満の直近のデータを用いる)

- 4) 食物負荷試験における症状誘発閾値 (全8段階摂取のうち前半の5段階/後半の3段階)
- 5) 誘発症状 grade (grade2 以下で他覚的に明らかなのは皮膚症状のみ/grade3 以上)
- 6) 治療実施医療機関
- 7) アレルギー原因食品の摂取状況 (完全除去食/一定量まで摂取可能)

急速経口免疫療法 (Rush OIT) は入院にて行った。負荷試験で判明した症状誘発閾値の約 100 分の 1 以下を初回量の目安とし、1 日最大 3~5 回、摂取間隔を 30 分以上とし、最大 20 % ずつの増量

を行いながら摂取を続け、目標量は 1 回摂取量として、鶏卵 (弱加熱) 1 個以上、牛乳 200ml とした。誘発症状予防のために、抗ヒスタミン薬エピナスチンの内服も継続した。毎回の摂取時は最低 30 分は医師が待機して、症状出現時には、抗ヒスタミン薬、気管支拡張薬、アドレナリン筋注など必要な処置を迅速に行うこととした。また、プロトコルには誘発症状のグレード分類と推奨される治療を明記した。牛乳アレルギーについては、運動による誘発が報告されているため、目標量到達後、退院前には医師の観察下において、摂取後 30 分に日常生活で行う程度の運動や入浴などの負荷を行い、その影響の確認を行った。症状誘発に備え、患者の近くに、アドレナリンなどの薬剤を準備した後に運動や入浴等の負荷を行った。

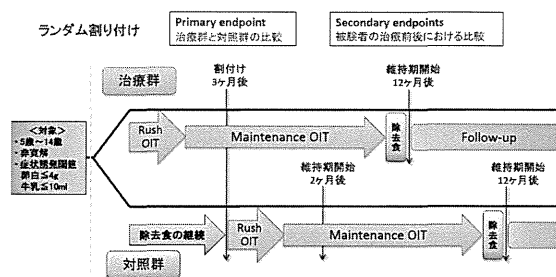


図1 試験プロトコール

割付け 3 ヶ月後、二重盲検経口負荷試験を行い、閾値を 2 群間で比較した (主要評価項目)。その後、対照群も Rush OIT を開始した。

維持期 (maintenance OIT) は自宅で急速期に到達し得た量を、維持期開始後 1 ヶ月間は連日 1 回、2 ヶ月目より最低 2 日に 1 回以上、7 ヶ月目より最低 3 日に 1 回以上、12 ヶ月後まで定期的に摂取した。誘発症状出現時、胃腸炎などの体調不良時は摂取量を減量、再度、増量する場合は病院で医師の指導の下に行った。

維持期 2 ヶ月後、12 ヶ月後に二重盲検経口負荷試験を行い、閾値を測定した。また、12 ヶ月ではアレルギー原因食物を 2 週間以上除去した後に負荷試験を行い、脱感作状態 (摂取継続している場合は症状が誘発されないが、摂取を中止すると閾値が低下する) か、耐性獲得 (摂取中止しても、閾値の低下がない) か、を確認した。

免疫学的マーカー検索のために、登録時、割付け 3 ヶ月後 (対照群のみ)、治療開始前 (規定の期間

内であれば不要)、急速期開始7日目前後、急速期終了時(目標量到達後2日目以降より2週間以内)、維持期開始2ヵ月後、12ヵ月後に採血を行い、特異IgE抗体、IgG4抗体、抗原による好塩基球活性化(CD203c発現、ヒスタミン遊離)を測定するとともに、血液中の有核細胞を分離、凍結保存し、後日、免疫学的解析を行うこととした。

唾液と糞便も、登録時、割付3ヵ月後(対照群のみ)、治療開始前(規定の期間以内であれば不要)、急速期終了時(目標量到達後2日目以降より2週間以内)、維持期開始2ヵ月後、12ヵ月後に採取し、後日の免疫学的解析のために凍結保存した。

## 2. 乳酸菌 KW3110 併用牛乳急速経口免疫療法(下条)

二重盲検プラセボ対照試験として、牛乳の経口免疫療法に乳酸菌 KW3110 の併用効果を検証する。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 $5 \times 10^9$ )を含有、プラセボはデキストリン50mgを含むものを用い、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年間摂取することとした。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ヵ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である。また、副次評価項目として、登録時と維持期開始12ヵ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とした。

## 3. 免疫学的メカニズム解明(竹森、木戸、松田、伊藤)

免疫学的奏功機序解明のため、以下の研究を行った。

- 1) Capture法を用いた血漿中アレルギー特異的IgE、IgG抗体量の定量
- 2) Biacore T200(GE Healthcare)を用いたアレルギー特異的IgE/IgG抗体の親和性測定
- 3) RNAsequence法によるアレルギー反応免疫細胞発現遺伝子の解析
- 4) 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)を用いた高感度測定法によるアレルギー特異的IgE、IgG4、IgA抗体の測定
- 5) 好塩基球の抗原特異的ヒスタミン遊離反応
- 6) アレルギーコンポーネント(オボムコイドドメイン3)に対するIgE抗体測定

## 4. 副反応の解析と予測マーカーの探索(吉原、荒川)

治療開始前の血清トリプターゼ値とその後の治療反応性、副作用発現との関連を解析した

## C. 研究結果

### 1. 鶏卵試験

45例がランダム化割り付けされた。誘発閾値の中央値は卵白0.8gで、誘発症状の重症度の中央値がgrade3、卵白乳特異的IgE抗体は40UA/ml程度と、重症例が登録された(表1)

表1 鶏卵症例の臨床的背景

	年齢	性 男 : 女	症状誘発閾値 (g)					卵白IgE (UA/mL)
			0.08	0.24	0.8	2.4	4	
治療群 (n=23)	7.3 (5~12)	17:6	4	7	7	4	1	42.1
対照群 (n=22)	7.8 (5~13)	16:6	4	3	11	3	1	39.8

主要評価項目である割付け3ヵ月後の負荷試験閾値は、治療群では治療前から治療後に有意な上昇が認められたのに対して、対照群では有意な変化はなかった。

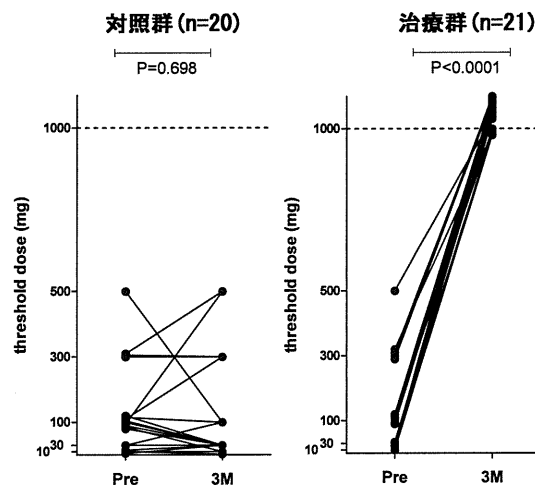


図2 割付け2ヵ月後の負荷試験閾値(鶏卵試験)  
(同意撤回1例と副反応による中止例3例除く)

上記負荷試験の後、治療を開始した対照群を含めた全症例で到達し得た維持量は弱加熱鶏卵1個以上が38例(88%)、2/3個以上が39例(91%)であ

った。また、到達までに要した日数は平均16日であった。

維持期12ヶ月後、耐性獲得判定のための、除去後の負荷試験を行った。その結果、閾値が低下しなかった(=耐性)のは18例(47.3%)で、13例(34.2%)は軽度の閾値低下、7例(15.8%)は明らかな閾値低下(治療前レベル)を認めた。

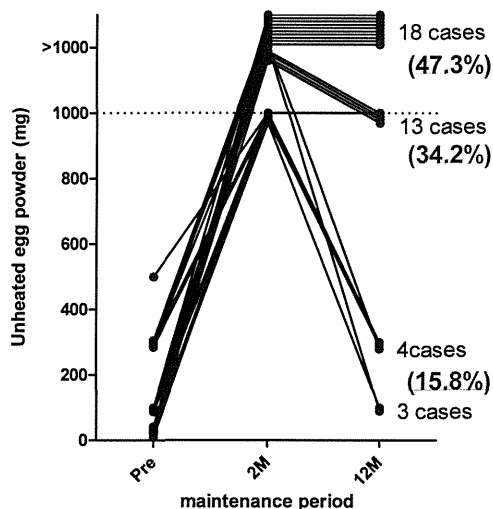


図3 維持12ヶ月での除去後の負荷試験閾値(鶏卵試験)

急速期における副反応はGrade3が23例(54%)、Grade4が2例(5%)、Grade5が1例(2%)であった。(Gradeの判定は表2を参照)

副反応による中止例は4例(9%)で、アナフィラキシーショック1例、アレルギー性腸炎2例、副反応による増量困難1例であった。

維持期2ヶ月後までは、副反応により減量を余儀なくされた症例は1例(3%)、副反応による受診は9例(23%)、アドレナリン注射を要したのは3例(3%)であった。

表2 誘発症状のグレード(囲みの部分は、負荷試験時に客観的症状として陽性判定する基準)

Grade	皮膚	消化管	呼吸器	心血管系	神経系
1	Grade 1a: 接触性の反応	のどの違和感など 軽い自覚症状のみ	くしゃみ 鼻水		
	Grade 1b: 非接触性で全身への 拡大傾向のない腫脹、掻癢				
2	全身への拡大傾向のある 腫脹、掻癢	フェイスタスケール0-2 腹痛、嘔気など (自覚症状のみ)	咽頭の違和感・腫脹感 間欠的な数回の咳		
3		フェイスタスケール 3以上の腫脹 急性下痢、一時的な嘔吐	持続する咳、喘鳴		
4		嘔吐 繰り返す急性下痢	呼吸困難を伴う咳、喘鳴 チアノーゼ	血圧低下 (収縮期血圧が15%以上、 20 mmHg以上低下)	
5		排便 コントロール不能	呼吸停止	昏倒・心停止	意識消失

QOLは割付け3ヶ月の時点で、治療群は有意に改善したのに対して、対照群では変化がなかった。その後、対照群も治療を開始したが、開始後3ヶ月でのQOLは有意に改善した。

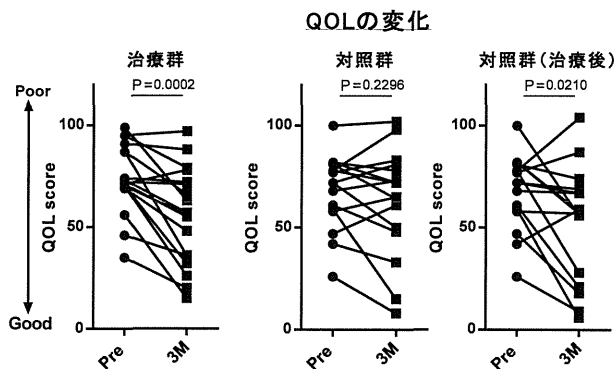


図4 保護者のQOLの変化(鶏卵試験)

## 2. 牛乳試験

32例がランダム化割り付けされた。誘発閾値の中央値は牛乳1mlで、誘発症状の重症度の中央値がgrade3、牛乳特異的IgE抗体は50UA/ml程度と、重症例が登録された(表1)

表3 牛乳症例の臨床的背景

	年齢	男: 女	症状誘発閾値 (ml)					牛乳IgE (UA/mL)
			0.1	0.3	1	3	10	
治療群 (n=16)	7.3 (5-11)	3:1	-	-	7	4	5	50.2
対照群 (n=15)	8.0 (5-12)	4:1	3	1	4	1	6	56.5



主要評価項目である割付け3ヶ月後の負荷試験閾値は、治療群では治療前から治療後に有意な上昇が認められたのに対して、対照群では有意な変化はなかった。

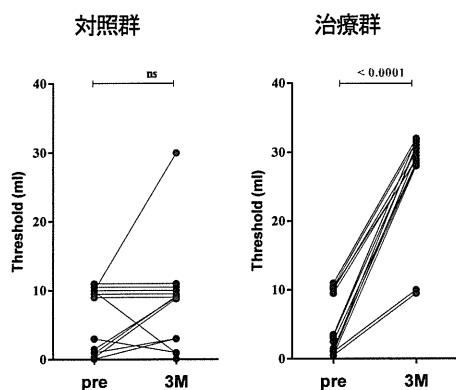


図5 割付け2ヶ月後の負荷試験閾値（牛乳試験）

上記負荷試験の後、治療を開始した対照群を含めた全症例で到達し得た維持量は牛乳200 ml以上が27例（84%）、50 ml以上が24例（88%）であった。また、到達までに要した日数は平均34日であった。

現在のところ、19例が維持期12ヶ月を経過して、耐性獲得判定のための、除去後の負荷試験を行った。その結果、19例中、閾値が低下しなかった（＝耐性）のは3例（16%）で、10例（52%）は軽度の閾値低下、6例（32%）は明らかな閾値低下（治療前レベル）を認めた。

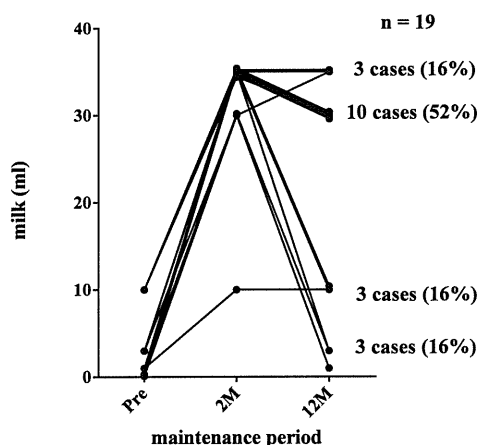


図6 維持12ヶ月での除去後の負荷試験閾値

急速期における副反応はGrade3が14例（44%）、Grade4が5例（16%）、Grade5が1例（3%）であった。（Gradeの判定は表2を参照）

維持期2ヶ月後までは、副反応により減量を余儀なくされた症例は10例（37%）、副反応による受診は11例（39%）、アドレナリン注射を要したのは6例（21%）であった。

副反応による中止例は2例（6%）で、アナフィラキシーショック1例、副反応による増量困難1例であった。

また、退院時に行った運動負荷試験では症状が誘発されなかったのは48%で、残りは何らかの症状が誘発された（表3）

表4 運動負荷試験による誘発症状

誘発症状 Grade	症例数 (%)
症状なし	14 (48%)
1	4 (14%)
2	2 (7%)
3	4 (14%)
4	5 (17%)
5	0 (0%)
合計	29

### 3. KW3110 併用試験

パイロット試験では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た。1年の試験期間終了後にキーオープンされるよていである。

### 4. 免疫学的メカニズムの検討

まず、すでに確立されている方法で、治療による免疫学的変化を検討した。

鶏卵試験において、登録時と割付け3ヶ月後にそれぞれ卵白アレルゲンによる皮膚プリクテストを行うと、治療群では膨疹、紅斑ともに有意に低下したのに対して、対照群では変化がみられなかった。

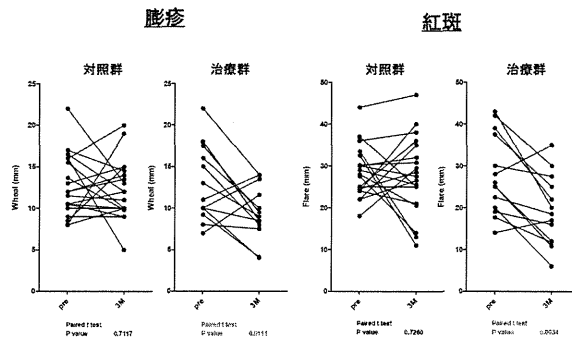


図7 皮膚プリックテストの変化

卵白特異的IgG4抗体と卵白特異的IgA抗体は割付け3ヶ月後に、治療群で有意に上昇、対照群では変化を認めなかった。

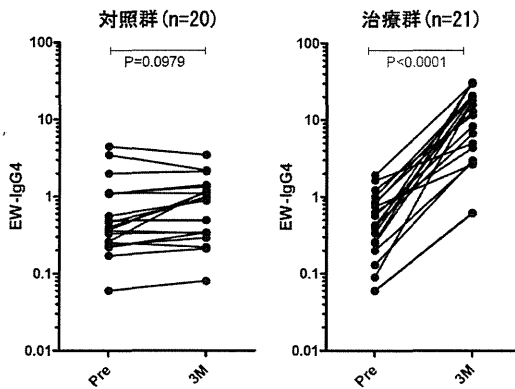


図8 卵白特異的IgG4抗体の変化

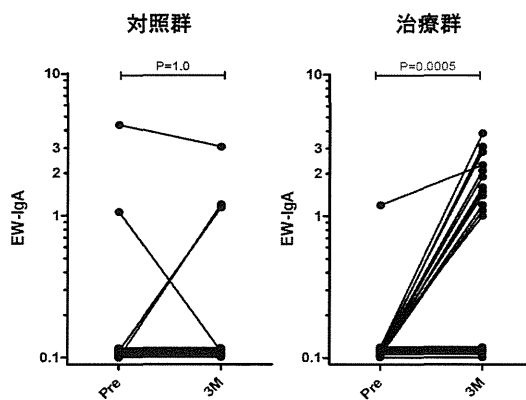


図9 卵白特異的IgA抗体の変化

一方、特異的IgE抗体は治療群、対照群ともに割付け3ヶ月後にわずかに低下したが、治療群でその変化が大きかった。

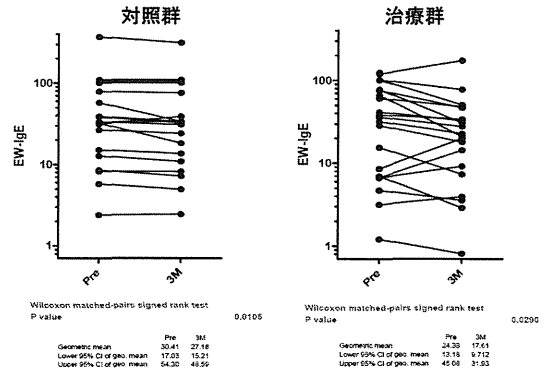


図10 卵白特異的IgE抗体の変化

好塩基球活性化についても、オボムコイド刺激によるCD203c発現は治療群で割付け3ヶ月後に有意に低下したのに対して、対照群では有意な変化は認められなかった。

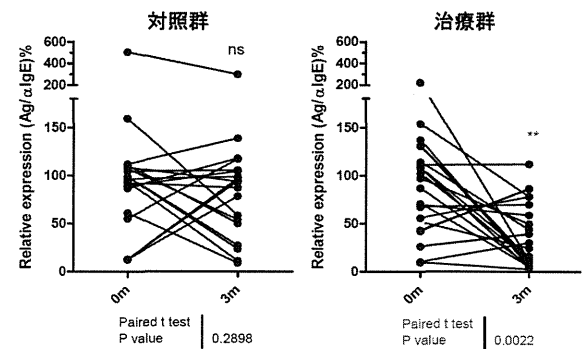


図11 オボムコイド刺激による好塩基球CD203c発現の変化

牛乳試験においても、抗原(牛乳、βラクトグロブリン、αラクトアルブミン、カゼイン)による好塩基球CD203c発現は、治療群でのみ割付け3ヶ月後に有意に低下した。

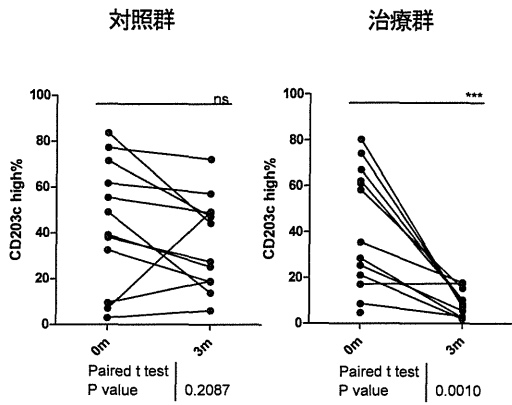


図 12 牛乳抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現の変化

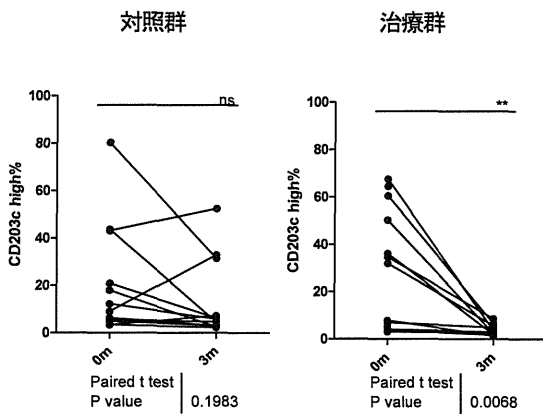


図 13 BLG 抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現の変化(BLG;  $\beta$  ラクトグロブリン)

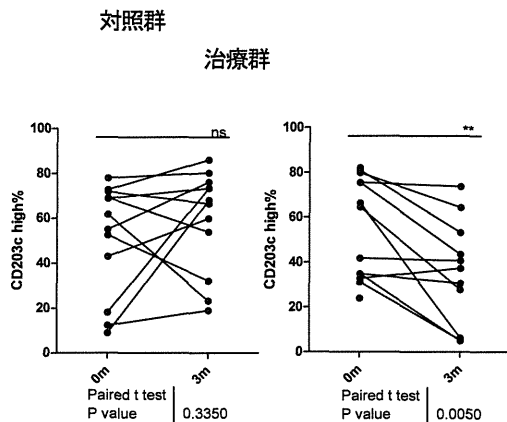


図 14 カゼイン抗原刺激による好塩基球 CD203c 発現の変化

次に、さらに長期の変化を検討すると、急速期から維持期1年後までの変化で、特異IgE抗体はゆっくりと低下して、1年後に治療前と比較して有意な変化となった。一方、抗原特異的IgG4抗体は3ヶ月後に著しく上昇した後も持続的に1年後まで上昇を続けた。

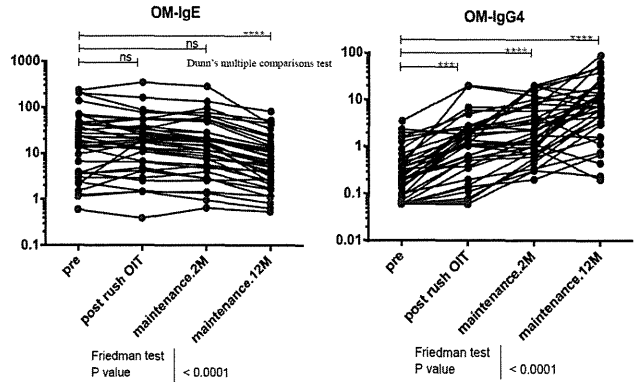


図 15 オボムコイド特異的IgE抗体とIgG4抗体の変化

好塩基球活性化反応も同様に治療開始後1年まで有意に低下した。

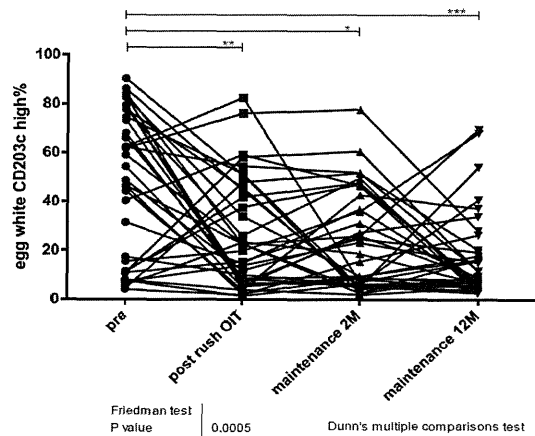


図 16 オボムコイド刺激によるCD203c発現の変化

次に、新規技術による探索的検討を行った。新しい高感度の抗体測定法である Capture 法、DLC チップ法ともに、治療によりアレルゲン特異的IgG4抗体が著明に上昇して、その高値が持続して維持された。IgA抗体も同様の動きをとった。一方で、アレルゲン特異的IgE抗体はゆっくりと低下する傾向にあった。

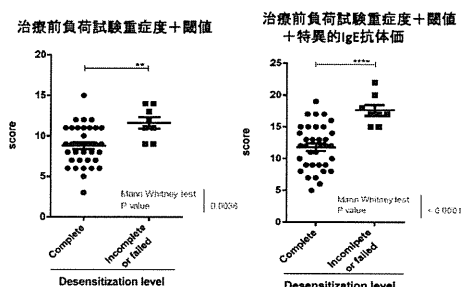
抗体の親和性を検討したところ、治療によく反応した症例では、アレルゲン特異的 IgG4 抗体の親和性が著しく上昇したのに対して、閾値があまり上昇しなかった症例では親和性の上昇がみられないことが観察された。

遺伝子発現を網羅的に検出する RNA sequence 法では基礎検討として、数例の代表例を解析したところ、抗原刺激により著しく上昇する遺伝子と低下する遺伝子を同定した。Th2 免疫応答や免疫制御に関わるものであった。

好塩基球の反応では治療により経時的に抗原刺激に対する反応性が低下していくことを見いだした。細胞レベルでの脱感作と考えられた。

## 5. 副反応の予測と予防

治療反応性を予測できるマーカーを臨床データから探索したところ、治療前の負荷試験誘発症状の重症度、閾値、特異的 IgE 抗体価の組み合わせが、副反応による脱落例で有意に高いことを観察した。



Complete: 12ヶ月の除去後の負荷試験で閾値低下がなかった例(耐性獲得)

Incomplete: 12ヶ月の除去後の負荷試験で閾値低下例  
Failed: 副反応による脱落例

図17 治療反応性に関連する因子

免疫学的マーカーでは、鶏卵による経口免疫療法で、1年後の負荷試験で閾値の低下を認めた例では、オボムコイドドメイン3による治療前の好塩基球活性化が有意に高いことも観察した。

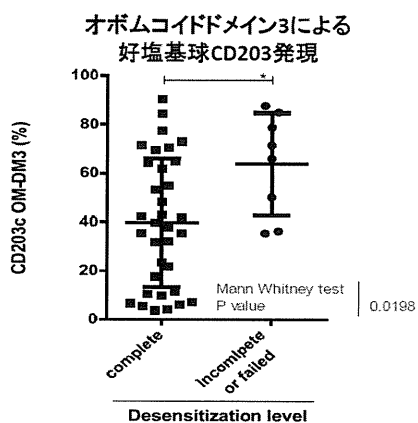


図18 治療前のオボムコイドドメイン3による好塩基球 CD203c 発現と1年後の耐性獲得の関係

さらに、副反応を生じやすい症例では治療前の負荷試験閾値が低い傾向にあるが、これらの症例では治療前の血清トリプターゼ値が有意に高値であることを見いだした。すなわち、血清トリプターゼにより負荷試験結果ならびに関連する副作用発現が予測できる可能性がある。

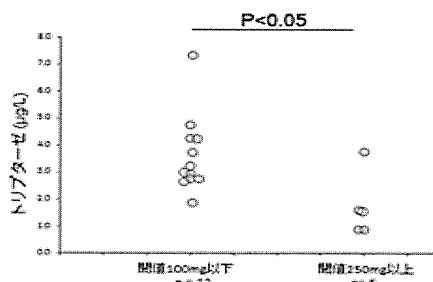


図19 血清トリプターゼと負荷試験閾値

## D. 考察

本研究では、自然寛解が望めない鶏卵および牛乳アレルギー患者に対して、科学性と倫理性を担保したDelayed controlによるランダム化比較試験を行い、急速免疫療法により鶏卵および牛乳の摂取閾値が著明に上昇することを証明した。鶏卵では治療前の閾値の中央値が卵白0.8gであった患者のうち、88%は鶏卵1個すなわち60g摂取可能に、また牛乳では治療前の閾値の中央値1mlであった患者のうち、86%は200ml摂取可能となる画期的な効果を認めた。急速免疫療法が鶏卵および牛乳アレルギーを改善させるものであることが明確に示された。

鶏卵試験では保護者のQOLも有意に改善して

おり、この治療が患者の負担を軽減することに寄与していることも証明できた。

維持期1年後に、耐性を獲得したか否かを判定する目的で、再度の当該食物除去後に負荷試験を行うと、鶏卵では47%、牛乳では16%で閾値の低下がみられなかったが、残りは閾値が低下し、耐性ではなく、脱感作にとどまっていたことが明らかとなった。この事実は、本治療法により多数の例で脱感作は誘導することができるが、耐性誘導は困難であり、とくに牛乳で難しいことを示した。また、維持療法中に副反応によって維持量の減量を余儀なくされた例は牛乳に多く、牛乳では脱感作状態の維持も容易ではないことも明らかとなった。

さらに、アドレナリン注射を含めて、治療を要する副反応も少なからず認められること、安静時には誘発症状がない例でも運動負荷により症状が誘発されることがあることなど、本治療の困難さが浮き彫りにされた。

とくに、鶏卵試験と牛乳試験を比較すると、副反応の頻度、獲得した摂取量を維持する例の比率、1年後の耐性獲得例ともに低く、抗原により治療効果が異なることも新たに示された。

現時点の治療効果および副反応頻度を考慮すると、一般化することは困難と考えられるので、今後はTh2反応を抑制して、Th1,Treg反応を誘導しやすい免疫アジュバンドの併用、経皮的な抗原の微量投与など新たな治療戦略を考える必要がある。

その意味で、今年度にパイロット研究として開始した免疫アジュバンドとしての乳酸菌KW3110併用の二重盲検プラセボ対照試験の結果が期待される。この乳酸菌株はTh1反応を誘導しやすいことが報告されており、副反応を軽減するとともに、耐性誘導を進める可能性が予測される。

免疫学的メカニズムについては、これまでも報告されている特異IgE抗体の低下と特異IgG4抗体の上昇、さらに好塩基球反応性の低下を確認したが、それらの現象を誘導する根本的なメカニズムについて基礎検討を進めることができた。すなわち、抗体の親和性変化、治療によって変動する新規遺伝子などである。これらの検討はまだ探索的レベルにあるが、本研究ではランダム化試験の経過中、すべての症例において、確実に検体を採取保存しており、新規の解析技術が確立した時点で、網羅的に解析を進めることができる。次のステップとして期待できるものである。

また、副反応と治療反応性の予測についても、

今回の試験で得られた豊富な臨床的体験をもとに、実用的なガイドラインの基礎となるデータを得た。さらに、血清トリプターゼなど新規マーカーも見いただいたので、今後の安全な経口免疫療法プロトコールに生かせるものとなるはずである。

## E. 結論

鶏卵および牛乳アレルギーに対する経口免疫療法について科学性と倫理性を担保して、delayed controlによるランダム化比較試験を行い、本治療が負荷試験閾値を有意に上昇させ、日常生活で摂取可能な鶏卵と牛乳も多くの例で著しく増加させることができること、そしてQOLも改善させることを証明した。しかしながら、すべてに耐性を獲得させることは困難で、治療中の副反応も少なからず認められたことより、今後の治療法の改善が必要である。

## F. 研究発表

分担研究報告書参照

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Ⅱ. 分担研究報告書

## 食物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）の臨床的効果

研究分担者	岩田 力	国立病院機構三重病院 臨床研究部 研究員
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
	長尾みづほ	国立病院機構三重病院 臨床研究部

### 研究要旨

食物アレルギーの根本的治療法となりえる急速経口免疫療法（rush oral immunotherapy: rush OIT）の多施設共同ランダム化比較試験を鶏卵および牛乳アレルギー患者に対して行った。二重盲検食物負荷試験で症状誘発閾値が卵白 4 g 以下、牛乳 10 ml 以下の 5 歳～15 歳の鶏卵および牛乳アレルギー患者を登録し、治療群（rush OIT 群）、対照群（除去食群）にランダム割付した。治療群では直ちに入院し、閾値より少ない量から連日最大 3 回漸増した当該食物を摂取し、目標維持量（弱加熱鶏卵 1 個、牛乳 200ml）への到達を目指す rush OIT を行った（急速免疫療法期）。その後、自宅にて同量の維持量摂取を続けた（維持期）。対照群は除去食を継続し、割付 3 ヶ月後に治療群との比較を行った後（delayed control）、同様に rush OIT を行い、維持期に移行した。登録時から維持期開始後 12 ヶ月まで、定期的に検体採取、QOL 調査、負荷試験等を行った。維持期開始後 12 ヶ月では再度 2 週間以上の完全除去期間において負荷試験を行い、耐性獲得か脱感作か、を判定した。鶏卵アレルギー 45 例、牛乳アレルギー 32 例が登録され、それぞれランダム割付された。その結果、割付け 3 ヶ月後に、鶏卵、牛乳共に治療群でのみ閾値の有意な上昇を認めた。対照群はその後に治療を開始したが、全体として、鶏卵は 88%が、牛乳は 84%は急速免疫療法期に目標量の摂取が可能となり、その所要日数は鶏卵 16 日、牛乳 34 日であった。急速免疫療法期の副反応は、鶏卵は Grade 3 : 54%、Grade 4 : 5%、Grade 5 : 2%、牛乳は Grade 3 : 46%、Grade 4 : 14%、Grade 5 : 4% で、副反応で試験中止を余儀なくされた症例は鶏卵 4 例（アナフィラキシーショック 1 例、腸炎 2 例、副反応による増量困難 1 例）、牛乳 2 例（アナフィラキシーショック 1 例、副反応による増量困難 1 例）であった。1 年間の維持期を終了、耐性獲得の判定を行ったが、鶏卵は 47.3%で閾値低下を認めず、34.2%で軽度の閾値低下、15.8%で明らかな閾値低下を認めた。一方、牛乳は閾値低下しなかったのは 16%にとどまり、軽度低下が 52%、明らかな低下が 32%であった。以上、鶏卵および牛乳アレルギー患者に rush OIT を行い、多くの例で脱感作状態を誘導できた。耐性獲得は鶏卵では約半数であったが、牛乳では少数であった。副反応も牛乳で多い傾向があり、抗原により治療反応性に差があることが明らかとなった。

### A. 研究目的

食物アレルギーは小児の約 5%と頻度の高い疾患であるが、患者と家族は連日の除去食という不自由に加え、微量の誤摂取によるアナフィラキシー誘発の危険を抱えており、毎日の生活における負担には多大なものがある。しかし、未だ根本的治療法は確立されていない。

近年、国内外で食物アレルギーに対する新規治療法として経口免疫療法が試みられているが、これら研究の多くは対照のない試験であり、エビデンスレベルは高くない。さらに適応基準や治療方法が不確かで、重篤な全身性副反応もみられるな

ど、普遍的な治療法となるための課題は山積している。今後、標準治療として確立するには、科学性を担保したランダム化比較試験を行うこと、かつ安全性を確保するための綿密な治療スケジュール調整が必要である。そして、治療の根拠となる免疫学的奏効機序の解明も必須である。

本研究では、わが国初のランダム化比較試験を、多施設共同で十分な症例数を確保して実施、最もニーズの高い鶏卵、牛乳アレルギーに対する本療法の有効性と安全性を客観的に評価するものである。

22-23 年度は、鶏卵アレルギーに対する試験を行ない、つづいて 23 年度より鶏卵試験の安全性情報を中心にプロトコール改訂の上、牛乳アレルギー

を対象とした試験を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

以下の症例を対象とした。

- 1) 同意取得時に5歳以上15歳以下の男女。
- 2) 鶏卵または牛乳アレルギーを持つ者。
- 3) 鶏卵または牛乳アレルギーの寛解傾向がない者。
- 4) アレルギー症状誘発閾値が卵白4g以下または牛乳10ml以下の者。
- 5) 医師・看護師などとの意思疎通が可能で入院・通院治療が可能なる者。
- 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。

除外基準は以下の通りであった。

- 1) 牛乳試験においては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）。
- 2) 急速経口免疫療法の既往がある者。
- 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。
- 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。
- 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。
- 6) HIV、HBV、HCV等の重篤な感染症が疑われる者。
- 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。

### 2. 試験デザイン

食物アレルギーは、自然寛解が認められるため、対照群を設定する必要がある。このため、治療群と対照群の2群にランダムに割り付けるランダム化比較試験とした。また、本研究で行う急速経口免疫療法は、治療中に重篤なアレルギー反応を起こす危険性があることから、急速期（急速経口免疫療法期）には入院加療が必須である。しかし、対照群に割り付けられた患者が入院加療にてプラセボ食品を摂取するデザインとすることは倫理的に難しいと考えられたため、原因食物の除去を続行する群を対照群として設定した。また、本研究に参加する全ての患者の利益を考えて、Delayed Control Trialとした。

試験対象者に対して、文書による説明を行い、同意を得た後、二重盲検経口負荷試験を行い、誘発閾値を決定、閾値が鶏卵試験では卵白4g以下、牛乳

試験では牛乳10ml以下で、上記基準を満たす例を1:1にランダム化割り付けした。割付け調整因子は以下の通りとした。

- 1) 同意取得時年齢（5～6歳/7～15歳）
- 2) 性別（男性/女性）
- 3) 特異的IgE抗体価（17.5 UA/mL未満/17.5 UA/mL以上100 UA/mL未満/100 UA/mL以上）  
（割付日から1年未満の直近のデータを用いる）
- 4) 食物負荷試験における症状誘発閾値（全8段階摂取のうち前半の5段階/後半の3段階）
- 5) 誘発症状 grade（grade2以下で他覚的に明らかなのは皮膚症状のみ/grade3以上）
- 6) 治療実施医療機関
- 7) アレルギー原因食品の摂取状況（完全除去食/一定量まで摂取可能）

急速経口免疫療法（Rush OIT）は入院にて行った。負荷試験で判明した症状誘発閾値の約100分の1以下を初回量の目安とし、1日最大5回（鶏卵）、3回（牛乳）、摂取間隔を30分以上とし、最大20%ずつの増量を行いながら摂取を続け、目標量は1回摂取量として、鶏卵は弱加熱卵1個、牛乳200mlとした。誘発症状予防のために、抗ヒスタミン薬エピナスチンの内服も継続した。毎回の摂取時は最低30分は医師が待機して、症状出現時には、抗ヒスタミン薬、気管支拡張薬、アドレナリン筋注など必要な処置を迅速に行うこととした。また、プロトコールには誘発症状のグレード分類と推奨される治療を明記した。牛乳では運動により症状誘発がおこりやすいと報告されているため、牛乳試験では目標量到達後、退院前には医師の観察下において、摂取後30分に日常生活で行う程度の運動や入浴などの負荷を行い、その影響の確認を行った。症状誘発に備え、患者の近くに、アドレナリンなどの薬剤を準備した後に運動や入浴等の負荷を行った。



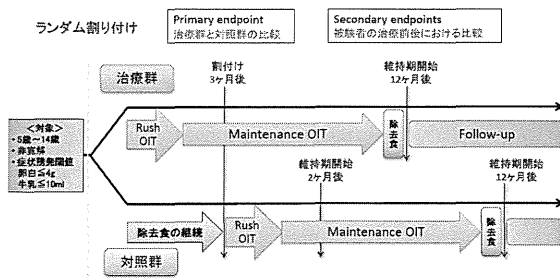


図1 試験プロトコール

割付け3ヶ月後、二重盲検経口負荷試験を行い、閾値を2群間で比較した（主要評価項目）。

その後、対照群も Rush OIT を開始した。

維持期（maintenance OIT）は自宅で急速期に到達し得た量を、維持期開始後1ヵ月間は連日1回、2ヵ月目より最低2日に1回以上、7ヵ月目より最低3日に1回以上、12ヵ月後まで定期的に摂取した。誘発症状出現時、胃腸炎などの体調不良時は摂取量を減量、再度、増量する場合は病院で医師の指導の下に行った。

維持期2ヶ月後、12ヶ月後に二重盲検経口負荷試験を行い、閾値を測定した。また、12ヶ月では当該治療食物を2週間以上除去した後に負荷試験を行い、脱感作状態（摂取継続している場合は症状が誘発されないが、摂取を中止すると閾値が低下するか、耐性獲得（摂取中止しても、閾値の低下がない）か、を確認した。

また、QOLをCohenらによる食物アレルギー児の養育者に対するQOL質問紙の日本語版を用いて、治療前後で評価した。（Cohen BL et al. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. J Allergy Clin Immunol, 2004;114:1159-63）

免疫学的マーカー検索のために、登録時、割付け3ヶ月後（対照群のみ）、治療開始前（規定の期間内であれば不要）、急速期開始7日目前後、急速期終了時（目標量到達後2日目以降より2週間以内）、維持期開始2ヵ月後、12ヵ月後に採血を行い、特異IgE抗体、IgG4抗体、抗原による好塩基球活性化（CD203c 発現、ヒスタミン遊離）を測定するとともに、血液中の有核細胞を分離、凍結保存し、後日、免疫学的解析を行うこととした。

唾液および糞便（牛乳試験のみ）も、登録時、割付け3ヵ月後（対照群のみ）、治療開始前（規定の期間内であれば不要）、急速期終了時（目標量到

達後2日目以降より2週間以内）、維持期開始2ヵ月後、12ヵ月後に採取し、後日の免疫学的解析のために凍結保存した。

## C. 研究結果

### 1. 鶏卵試験

45例がランダム化割り付けされた。誘発閾値の中央値は卵白0.8gで、誘発症状の重症度の中央値が grade3、卵白乳特異的IgE抗体は40UA/ml程度と、重症例が登録された（表1）

表1 鶏卵症例の臨床的背景

	年齢	性 男 : 女	症状誘発閾値 (g)					卵白 IgE (UA/mL)
			0.08	0.24	0.8	2.4	4	
治療群 (n=23)	7.3 (5~12)	17:6	4	7	7	4	1	42.1
対照群 (n=22)	7.8 (5~13)	16:6	4	3	11	3	1	39.8

主要評価項目である割付け3ヶ月後の負荷試験閾値は、治療群では治療前から治療後に有意な上昇が認められたのに対して、対照群では有意な変化はなかった。

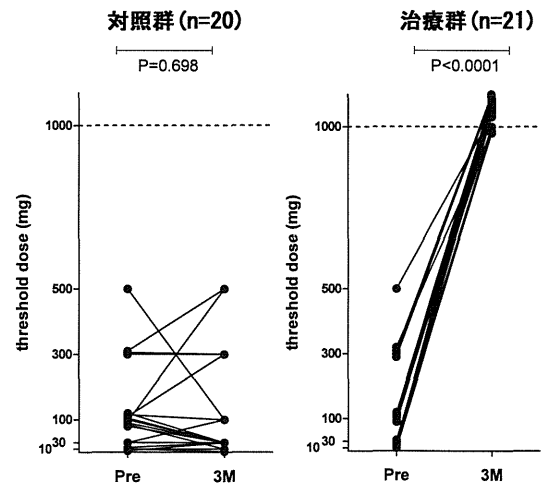


図2 割付け2ヶ月後の負荷試験閾値（鶏卵試験）  
（同意撤回1例と副反応による中止例3例除く）

上記負荷試験の後、治療を開始した対照群を含めた全症例で到達し得た維持量は弱加熱鶏卵1個以上が38例（88%）、2/3個以上が39例（91%）であ

った。また、到達までに要した日数は平均16日であった。

維持期12ヶ月後、耐性獲得判定のための、除去後の負荷試験を行った。その結果、閾値が低下しなかった(=耐性)のは18例(47.3%)で、13例(34.2%)は軽度の閾値低下、7例(15.8%)は明らかな閾値低下(治療前レベル)を認めた。

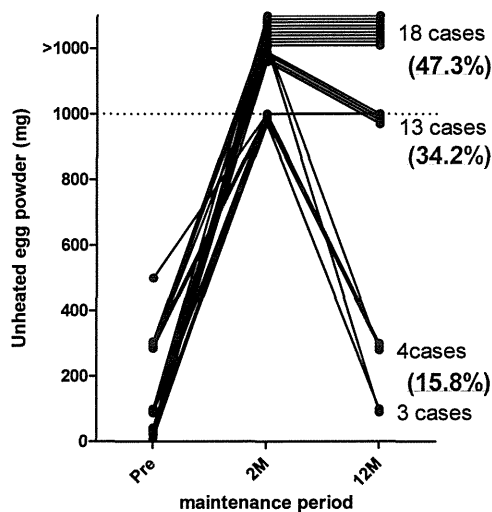


図3 維持12ヶ月での除去後の負荷試験閾値(鶏卵試験)

急速期における副反応はGrade3が23例(54%)、Grade4が2例(5%)、Grade5が1例(2%)であった。(Gradeの判定は表2を参照)

副反応による中止例は4例(9%)で、アナフィラキシーショック1例、アレルギー性腸炎2例、副反応による増量困難1例であった。

維持期2ヶ月後までは、副反応により減量を余儀なくされた症例は1例(3%)、副反応による受診は9例(23%)、アドレナリン注射を要したのは3例(3%)であった。

表2 誘発症状のグレード(囲みの部分は、負荷試験時に客観的的症状として陽性判定する基準)

Grade	皮膚	消化管	呼吸器	心血管系	神経系
1	Grade 1a: 接触性の反応	のどの違和感など 軽い自覚症状のみ	くしゃみ 鼻水		
	Grade 1b: 非接触性で全身への 拡大傾向のない膨疹、腫脹				
2	全身への拡大傾向のある 膨疹、腫脹	フェイススケール0-2 腹痛、嘔気など (自覚症状のみ)	咽喉の違和感・腫脹感 間欠的な軟便の状		
3		フェイススケール 3以上の腹痛 急性下痢、一時的な嘔吐	持続する咳、喘鳴		
4		嘔吐 繰り返す急性下痢	呼吸困難を伴う咳、喘鳴 チアノーゼ	血圧低下 (収縮期血圧が15%以上、 20 mmHg以上低下)	
5		排便 コントロール不能	呼吸停止	発熱、心停止	意識消失

QOLは割付け3ヶ月の時点で、治療群は有意に改善したのに対して、対照群では変化がなかった。その後、対照群も治療を開始したが、開始後3ヶ月でのQOLは有意に改善した。

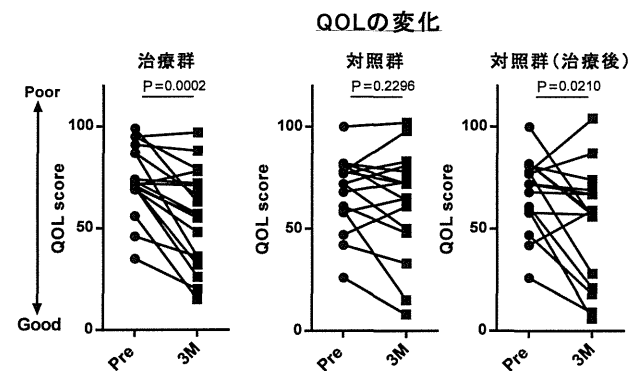


図4 保護者のQOLの変化(鶏卵試験)

## 2. 牛乳試験

32例がランダム化割り付けされた。誘発閾値の中央値は牛乳1mlで、誘発症状の重症度の中央値がgrade3、牛乳特異的IgE抗体は50UA/ml程度と、重症例が登録された(表1)

表3 牛乳症例の臨床的背景

	年齢	男: 女	症状誘発閾値 (ml)					牛乳IgE (UA/mL)
			0.1	0.3	1	3	10	
治療群 (n=16)	7.3 (5-11)	3:1	-	-	7	4	5	50.2
対照群 (n=15)	8.0 (5-12)	4:1	3	1	4	1	6	56.5

主要評価項目である割付け3ヶ月後の負荷試験閾値は、治療群では治療前から治療後に有意な上昇が認められたのに対して、対照群では有意な変化はなかった。

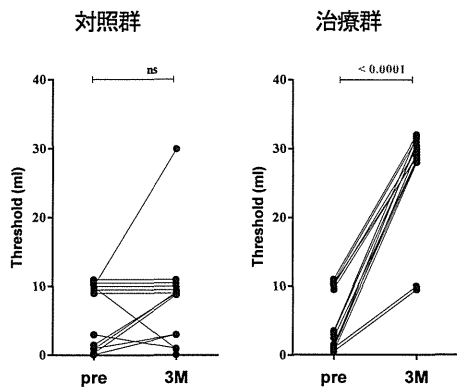


図5 割付け2ヶ月後の負荷試験閾値（牛乳試験）

上記負荷試験の後、治療を開始した対照群を含めた全症例で到達し得た維持量は牛乳200 ml以上が27例（84%）、50 ml以上が24例（88%）であった。また、到達までに要した日数は平均34日であった。

現在のところ、19例が維持期12ヶ月を経過して、耐性獲得判定のための、除去後の負荷試験を行った。その結果、19例中、閾値が低下しなかった（＝耐性）のは3例（16%）で、10例（52%）は軽度の閾値低下、6例（32%）は明らかな閾値低下（治療前レベル）を認めた。

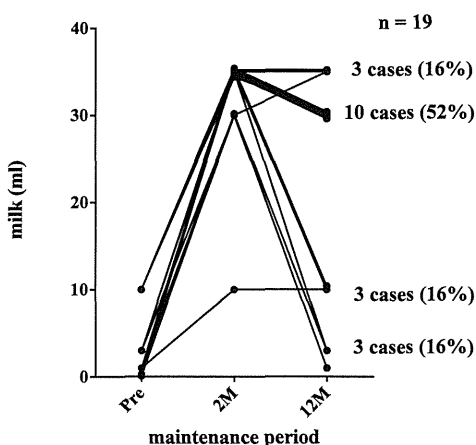


図6 維持12ヶ月での除去後の負荷試験閾値

急速期における副反応はGrade3が14例（44%）、Grade4が5例（16%）、Grade5が1例（3%）であった。（Gradeの判定は表2を参照）

維持期2ヶ月後までは、副反応により減量を余儀なくされた症例は10例（37%）、副反応による受診は11例（39%）、アドレナリン注射を要したのは6例（21%）であった。

副反応による中止例は2例（6%）で、アナフィラキシーショック1例、副反応による増量困難1例であった。

また、退院時に行った運動負荷試験では症状が誘発されなかったのは48%で、残りは何らかの症状が誘発された（表3）

表4 運動負荷試験による誘発症状

誘発症状 Grade	症例数 (%)
症状なし	14 (48%)
1	4 (14%)
2	2 (7%)
3	4 (14%)
4	5 (17%)
5	0 (0%)
合計	29

#### D. 考察

本研究では、自然寛解が望めない鶏卵および牛乳アレルギー患者に対して、科学性と倫理性を担保したDelayed controlによるランダム化比較試験を行い、急速免疫療法により鶏卵および牛乳の摂取閾値が著明に上昇することを証明した。鶏卵では治療前の閾値の中央値が卵白0.8gであった患者のうち、88%は鶏卵1個すなわち60g摂取可能に、また牛乳では治療前の閾値の中央値1mlであった患者のうち、86%は200ml摂取可能となる画期的な効果を認めた。急速免疫療法が鶏卵および牛乳アレルギーを改善させるものであることが明確に示された。

鶏卵試験では保護者のQOLも有意に改善しており、この治療が患者の負担を軽減することに寄与していることも証明できた。

維持期1年後に、耐性を獲得したか否かを判定する目的で、再度の当該食物除去後に負荷試験を行うと、鶏卵では47%、牛乳では16%で閾値の低下がみられなかったが、残りは閾値が低下し、耐性ではなく、脱感作にとどまっていたことが明らかとなった。この事実は、本治療法により多数の例で脱感作は誘導することができるが、耐性誘導は困難であり、とくに牛乳で難しいことを示した。また、維持療法中に副反応によって維持量の減量を余儀なくされた例は牛乳に多く、牛乳では脱感作状態の維持も容易ではないことも明らかとなった。

さらに、アドレナリン注射を含めて、治療を要する副反応も少なからず認められること、安静時には誘発症状がない例でも運動負荷により症状が誘発されることがあることなど、本治療の困難さが浮き彫りにされた。

とくに、鶏卵試験と牛乳試験を比較すると、副反応の頻度、獲得した摂取量を維持する例の比率、1年後の耐性獲得例ともに低く、抗原により治療効果が異なることも新たに示された。

## E. 結論

鶏卵および牛乳アレルギーに対する経口免疫療法について科学性と倫理性を担保して、delayed control によるランダム化比較試験を行い、本治療が負荷試験閾値を有意に上昇させ、日常生活で摂取可能な鶏卵と牛乳も多くの例で著しく増加させることができること、そしてQOLも改善させることを証明した。しかしながら、すべてに耐性を獲得させることは困難で、治療中の副反応も少なからず認められたことより、今後の治療法の改善が必要である。

## 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、