

201414009B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業 難治性疾患等実用化研究事業  
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)

小児期の食物アレルギーの新しい診断法・管理法の確立と  
治療法の開発に関する研究

平成24～26年度 総合研究報告書

研究代表者 海老澤 元宏

平成27(2015)年3月

# —目次—

はじめに

## I. 総括研究報告書

小児期の食物アレルギーの新しい診断法・管理法の確立と治療法の開発に関する研究

海老澤 元宏 ..... 1

## II. 分担研究報告

### 1. 食物アレルギーの診断と積極的治療に関する研究

— 1. 急速経口免疫（減感作）療法の有効性と問題点の検討— ..... 7

— 2. 急速経口免疫（減感作）療法の作用機序の解明— ..... 12

— 3. 鶏卵早期摂取による耐性獲得の可能性と小麦・牛乳微量負荷試験の試み— ..... 15

海老澤 元宏

### 2. 経口免疫療法の応答性の遺伝子レベルでの解析

松本 健治 ..... 18

### 3. 食物アレルギー患者の管理の改善に関する研究

— 外来緩徐経口免疫療法（含む多施設経口免疫療法）の研究—

今井 孝成 ..... 21

### 4. 診断・治療の標準化に関する研究

伊藤 浩明 ..... 25

### 5. 食物アレルギーの新規予知診断法と免疫学的改変食品による治療法の確立

近藤 直実 ..... 28

### 6. 低アレルゲン化食品による経口免疫療法の確立

宇理須 厚雄／柘植 郁哉 ..... 32

### 7. アレルゲンコンポーネントを用いた新規診断法の開発

丸山 伸之 ..... 37

### 8. 食物アレルギーの疾患感受性遺伝子解析

玉利 真由美 ..... 40

### 9. 食物アレルギーに対する新規免疫療法開発に関する研究

藤澤 隆夫 ..... 43

## III. 研究成果の刊行物

はじめに

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業（(難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野））「小児期の食物アレルギーの新しい診断法・管理法の確立と治療法の開発に関する研究」の3年計画の平成24～26年度の総合報告書を研究分担者・研究協力者の先生方のご協力のもとにここにまとめることができた。

本研究班では研究テーマとして挙げたように“小児期の食物アレルギーの新しい診断法・管理法の確立と治療法の開発”を行うことを目的とし、3年間に渡り研究に取り組んできた。2年目の平成25年度からは多施設急速経口免疫療法の研究を主導された藤澤先生にも研究班に加わって頂いた。診断に関しては大豆、ゴマ、ソバをはじめとして新しいアレルギーコンポーネントの抗原特異的 IgE 抗体測定への応用により経口負荷試験に代わり得る成績が得られた。管理に関しては経口負荷試験を基に少量の摂取が可能な食物を摂ることで、またそれを在宅・外来で増やしていくことにより生活の質の改善や予後を改善する可能性を示すことができた。経口免疫療法に関して脱感作状態と真の耐性化の違いを認識して管理する重要性、抗原毎に治療成績が異なる可能性も得られた。特に牛乳では即時型の副作用、予期せぬ強い反応が惹起されることも明らかになった。また、必要抗原量に関して多施設にて検討を加え、また抗原改変食品を用いた経口免疫療法など研究分担者の先生方とともに成果をあげることができた。

平成24～26年度総合研究報告書を刊行するにあたり、研究分担者・研究協力者の皆様のご尽力に心より感謝する次第である。

平成27年3月

国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部長 海老澤 元宏

# I. 総括研究報告書

## 小児期の食物アレルギーの新しい診断法・管理法の確立と治療法の開発に関する研究

研究代表者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部長

### 研究要旨

食物アレルギーの治療法として前研究班から継続検討している経口免疫療法 (Oral Immunotherapy: OIT) を中心に 3 年間にわたり検討した。H26 年度までに相模原病院でアナフィラキシーを呈する 327 名 (急速法: 鶏卵 87、牛乳 119、小麦 44、ピーナッツ 31、少量導入法: 鶏卵 13、牛乳 15、小麦 9、ピーナッツ 9) に OIT を実施し長期経過をフォロー中である。鶏卵と牛乳の急速法の国内多施設研究 (藤澤分担研究) と相模原単独の成績でも鶏卵は 2 年経過で 60% 以上の寛解率が得られたが、牛乳では寛解率は低く、相模原での検討では 3~4 年でも無症状になっている割合は 20% 台に留まった。治療反応性事前予測因子について検討した結果、治療開始後 1 年半までに耐性化した群では、治療開始前の卵白・オボムコイド・ミルク・カゼイン特異的 IgE 値は非耐性化群と比し有意に低いことが明らかになった。さらにエピトープ解析から難治性の牛乳アレルギー患者では  $\alpha$ -S1 カゼイン部に 2 つの特徴的な IgE 結合エピトープが存在することも判明した。重症牛乳アレルギーへの急速 OIT は患者に摂取や副作用の負担がかかるので、相模原では少量導入法を、国内多施設検討では TGF- $\beta$  併用の牛乳急速 OIT と経皮免疫療法に着手した。少量導入法 (目標量: 加熱卵 3/128 個、牛乳 3ml、小麦 (うどん換算) 2g、ピーナッツ 0.5g) で 1 年以上観察した 26 名 (鶏卵 6、牛乳 12、小麦 3、ピーナッツ 5) の 12 ヶ月後の 2 週間 OIT 中止後の目標量に対する閾値維持率 (%) はそれぞれ 50.0、58.3、66.7、100 で、そのうち 100、50、0、100% がより多い量 (鶏卵 1/2 個、牛乳 25ml、うどん 15g、ピーナッツ 3g) にまで摂取可能となっていた。中等症以下の症例に対し外来で実施する緩徐 OIT (対象 3 歳以上、鶏卵・牛乳・小麦、目標量設定 100%・25% の 2 群) の多施設検討 (全国 9 施設) では、OIT 群の目標量到達率 (%) は、1 年間で鶏卵 67.5、牛乳 54.5、小麦 86.4 で、確認試験による耐性獲得率 (%) は鶏卵 27.5、牛乳 13.6、小麦 36.4 であった。摂取量の多少 (100% vs 25%) による耐性獲得率は中間解析の時点では統計学的有意差を認めなかった。OIT との境界を明らかにすることが難しいが、食物経口負荷試験 (Oral food challenge: OFC) 後の食事指導で摂取量を安全に増やせることも示された。OIT に至る前の介入として少量 OFC で陽性になった鶏卵/牛乳/小麦アレルギー患者において完全除去ではなく微量摂取を許容することで予後が改善される可能性も示され、今後、前向き研究にて有用性を確認する予定である。免疫学的修飾 (乳カゼイン) ・アレルギー性低減食品 (鶏卵・乳・魚) を用いた OIT も進行中である。遺伝的背景を理研との共同研究にて GWAS によりあいち小児保健医療総合センターを第 2 集団として発症リスク、重症化リスクの遺伝子多型を解析中で 4 箇所には有意な領域を認めた。アレルギーコンポーネントを利用した新規診断技術の開発に関して多施設共同研究でゴマ、ソバ、大豆に関して有用なコンポーネントが見つかった。3 年間の本研究班の成果を取り入れ「食物アレルギーの診療の手引き 2014」の改訂作業に取り組み、H26 年度に Web に PDF として公開するとともに関係学会、全国の医師会に配布した。

### 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 部長
今井 孝成	昭和大学医学部小児科 講師
伊藤 浩明	あいち小児保健医療総合センター 内科部長
近藤 直実	岐阜大学名誉教授/平成医療短期大学学長
宇理須 厚雄	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 教授
柘植 郁哉	藤田保健衛生大学小児科 教授
丸山 伸之	京都大学大学院 農学研究科 准教授
玉利 真由美	理化学研究所ゲノム医科学研究センター チームリーダー
藤澤 隆夫	国立病院機構三重病院 副院長

### A. 研究目的

小児の食物アレルギーの約 9 割は 1 歳未満に発症し、乳児の有病率は約 10% 弱、幼児は約 5%、学童は約 2% に収斂する。小児の食物アレルギーは患者数も成人 (1% 未満) に比べ圧倒的に多く、生活の質の悪化を招き、健全な発達や社会生活の障害になる。小児の食物アレルギーの発症を抑え、アナフィラキシー (An) への進展等の重症化を防ぎ、自然寛解を加速させる対応が求められている。

本研究班では研究テーマとして挙げたように“小児期の食物アレルギーの新しい診断法・管理法の確立と治療法の開発”を行うことを目的とし、3年間で診断と治療に関する多施設共同研究も実施する。

## B. 研究方法, C. 研究結果, D. 考察

### ◆全体研究

#### —1. 食物アレルギーの診療の手引き 2014—

3年目に「食物アレルギーの診療の手引き 2011」を改訂する作業を行い、「食物アレルギーの診療の手引き 2014」としてWebにPDFを公開するとともに冊子を関係学会/医師会等に配布した。

#### —2. 食物経口負荷試験実施施設全国調査—

日本小児科学会の専門医研修施設 521 施設を対象に食物経口負荷試験の実施状況を2年振りに調査した。回答のあった381施設中、外来または入院のいずれかで実施していたのは85.6%であった。掲載許可のあった実施施設は食物アレルギー研究会HPで公開した。

### ◆新しい診断法・管理法の確立と治療法の開発に関する研究（海老澤）

#### —1. 急速OITの有効性と問題点の検討—

Anを起す重症な食物アレルギー児への急速OITの有効性と問題点を検討し、重症例に対するより安全なOITの開発を行った。事前の経口負荷試験（Oral food challenge: OFC）にて強い全身症状を呈した5歳以上の重症児を対象とした。OITは入院管理で導入し、外来でフォローした。実施OITの方法は二通りで2013年3月までは急速法（目標量設定は、鶏卵は加熱卵1個、牛乳は牛乳200ml、小麦はうどん200gまたはパン1枚、ピーナッツは3g）、同年7月からは急速法の問題点を改良した少量導入法（目標量設定を低く、鶏卵：加熱卵3/128個、牛乳：牛乳3ml、小麦：うどん2g、ピーナッツ：ピーナッツ0.5g）で施行している。2015年3月までのOIT施行患者数は合計384名（急速法：鶏卵87名、牛乳119名、小麦44名、ピーナッツ31名、少量導入法：鶏卵28名、牛乳38名、小麦16名、ピーナッツ23名）に達した。

急速法ではOIT開始1年後の耐性獲得率は抗原間に差があり、ピーナッツ、小麦が比較的良好で、牛乳は不良であった。脱（減）感作状態（食べていけば症状が出ない状態）にある患者の管理を慎重に行っていく必要がある。少量導入療法は入院

中の誘発症状は従来と変わりなかったが、外来での誘発症状は軽微な症状が多かった。摂取直後の激しい運動により、1例のみアドレナリンの使用があった。遷延する重症食物アレルギー児に対するOITは、多くの症例で減感作状態へ誘導可能であり、An対策の観点からは有効な治療と考えられた。少量導入法は急速法に比べ外来での症状誘発を減らすことができ、より安全に施行可能であった。

#### —2. OIT作用機序の解明—

OITの作用機序解明を目的としてOIT施行患者を対象に、皮膚テスト（SPT）、末梢血好酸球数、血清総IgE値、抗原特異的IgE値、IgG、IgG4値、好塩基球ヒスタミン遊離試験（HRT）、好塩基球CD203c発現量の測定を経時的に行った。一部の患者ではIgEエピトープ解析を行った。

2015年3月までのOIT施行患者数は計386名（急速法：鶏卵87、牛乳119、小麦44、ピーナッツ31、少量導入法：鶏卵27、牛乳39、小麦16、ピーナッツ23）であった。

#### 1) 治療反応性予測因子の検索

急速法によるOIT施行患者のうち治療開始後1年半以上経過した214名を対象に治療反応性を予測し得る因子について検索した結果、治療開始後1年半までに耐性化した群（耐性化群）では、治療開始前の卵白・オボムコイド・ミルク・カゼイン特異的IgE値は非耐性化群と比し有意に低かったが、小麦、ピーナッツでは同様の結果は得られなかった。

急速法による牛乳OIT施行患者17名と6歳までに自然耐性化した即時型牛乳アレルギー患者32名を対象にペプチドアレイを用いたIgEエピトープ解析を行った。OIT患者では $\alpha$ -S1カゼイン部に2つの特徴的なIgE結合エピトープが存在したが、自然耐性化の患者では認められなかった。

#### 2) 少量導入法による免疫応答の変化

少量導入法によるOIT患者25名を対象に免疫応答の変化を解析した。抗原特異的IgE値はOIT開始後1年で有意な低下を認めず、IgG4値はOIT開始後3カ月で有意な上昇を認めなかった。好塩基球CD203c発現量も治療開始後1年で有意な変化は認められなかった。

急速法によるOITでは、治療開始前の卵白・ミルク特異的IgE値や、 $\alpha$ -S1カゼイン部のIgE結合エピトープに対する蛍光強度が高い症例は治療に難渋する可能性がある。少量導入法によるOITでは、昨年度までに報告してきた急速法によ

る OIT と異なり、治療早期の好塩基球の活性化抑制は認められず、その後の治療継続による抗原特異的 IgE 値の低下、IgG4 値の有意な上昇も認めなかった。臨床経過では症状誘発閾値は上昇していることを考えると、症例数の追加・長期経過での変化を確認する必要が考えられた。

### — 3. 鶏卵早期摂取と小麦・牛乳微量負荷試験 — 1) 鶏卵早期摂取

即時型鶏卵アレルギー児で加熱卵黄 1 個のつなぎの OFC (E1) が陰性であった 197 例を対象とした。6 例を除外し、年齢が 0-1 歳台の早期群 (59 例)、2-3 歳台の後期群 (132 例) とし、経年的に加熱全卵 1/2 個に対する耐性獲得率を比較した。耐性獲得率 (早期群/後期群 : %) は、4 歳 84/38 ( $p < 0.01$ )、5 歳 97/67 ( $p < 0.01$ )、6 歳 100/83 ( $p < 0.05$ ) であった。5 歳時点の加熱全卵 1/2 個の耐性獲得率に対して卵白特異的 IgE で補正を行ったところ、早期群の方が後期群よりも 10.3 倍耐性獲得しやすかった ( $p < 0.05$ )。加熱鶏卵の摂取を早期に開始したほうが 5 歳時点での加熱全卵の耐性獲得率を高める可能性が示唆された。

### 2) 小麦・牛乳微量負荷試験

小麦・乳加工品の少量摂取にて即時症状既往がある症例 (即時群) や抗原特異的 IgE 抗体価が高値で小麦・乳加工品未摂取の症例 (未摂取群) は OFC が陽性になるため完全除去せざるを得ないことが多い。これら 2 群の完全除去症例 (小麦 114 例、牛乳 224 例) に対して微量負荷試験を行い、微量の加工品を日常的に摂取させられるかを検討し、1 年後の摂取量を調査した。

小麦・牛乳の即時症状の既往がある患者が微量の加工品を 1 年間摂取することによって、小麦 3 割、牛乳 1 割で耐性獲得を認めた。微量摂取ができることによって、食物アレルギー児やその家族の QOL の改善やよりよい予後に繋がる可能性が考えられた。今後前向き試験で食物アレルギー患者への原因食物の早期導入が予後に与える影響を検討する必要がある。

1) および 2) の結果より今後前向き試験で食物アレルギー患者への原因食物の早期導入が予後に与える影響を検討する必要がある。

### ◆急速 OIT の応答性の遺伝子レベルでの解析 (松本)

OIT 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探索する事を目的として OIT 施行前に末梢血単核細胞を採取し、特異抗原刺激によって末梢血単核細胞分画に発現する分子群を

Microarray にて網羅的に検索し、OIT 有効例と無効例の遺伝子発現の差を検討した。国立病院機構相模原病院での OIT 開始 6 カ月後の経過から、A 群 (11 症例) は急速相でも維持相でも全く問題なく増量可、B 群 (16 症例) は急速相は問題なかったが維持相で負荷量低下、C 群 (10 症例) は急速相で上げられなかったが維持相で目標到達、D 群 (6 症例) は急速相でも緩徐法でも上げられなかった (脱落を除いた有効率 74.4%)。A 群 (8 症例) の内、特に確認試験陰性の S 群 (4 症例) と、D 群 (6 症例) の検体を用いて、遺伝子発現量の比較を行った所、抗原刺激後 18 時間目の検体で S 群全員が 2 倍以上発現上昇 (vehicle control に比して) し、D 群で誰も 2 倍以上上昇しない遺伝子は 12 見いだされ、SH3-domain を持つ分子 X が最も発現レベルが高かった。一方、5 日間培養後の検体の解析では、S 群全員が 2 倍以上発現上昇し、D 群で誰も 2 倍以上上昇しない遺伝子として IDO-1 が抽出された。今回抽出された遺伝子群の中に OIT 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。

### ◆緩徐 OIT と栄養指導に関する研究 (今井)

事前の OFC で明らかな症状を認めた鶏卵、牛乳、小麦の中等症以下の食物アレルギー児に対し、無介入群を設け外来診療における緩徐 OIT の効果を多施設共同研究にて検討した。2012 年 12 月から 2014 年 3 月までに OIT 群 114 名 (鶏卵 60、牛乳 28、小麦 26) が解析対象として登録された。一方、OIT を希望しなかった児 8 名 (鶏卵 5、牛乳 2、小麦 1) は無介入群として自然経過での耐性獲得状況を評価した。OIT 群の目標量到達率 (%) は、開始 1 年で鶏卵 67.5、牛乳 54.5%、小麦 86.4 で、確認試験による耐性獲得率 (%) は鶏卵 27.5、牛乳 13.6、小麦 36.4 であった。中等症の FA 児に対する緩徐 OIT は、重篤な誘発症状の頻度も低く、多くの症例で脱感作状態へ誘導可能であり、誤食対策および耐性獲得誘導として有効と考えられた。摂取量の違い (A 群 100%量 : B 群 25%量) による耐性獲得率の比較は、中間解析の時点では統計学的有意差を認めなかった。従来の OIT では耐性化目標量と同等の量まで増量することが基本であったが、少量摂取でも同等の耐性獲得を誘導でき、かつ、症状誘発率や治療中止状況に差が無いとなれば、摂取の負担が軽い少量で維持しても十分な効果が期待できる。今後、症例を追加して、耐性獲得に必要な抗原別の用量依存性の

有無を明らかにする必要がある。

#### ◆診断・治療の標準化に関する研究（伊藤）

食物経口負荷試験の結果に基づく除去解除の食事指導について、2年以上経過した長期成績を検討した。対象は2011年8月～2013年7月に経口負荷試験が陽性であった患児のうち、2g以上の摂取開始基準を満たした鶏卵129人、牛乳83人、小麦59人。食事指導の方法は、アレルギー食品を定量的に摂取して安全を確認しながら10～20%ずつ増量することを原則として、患児保護者の状況に応じて加工食品などに応用するものである。指導開始2年後に鶏卵1個、牛乳200ml、うどん200gに到達した患者の割合はそれぞれ53.5%、49.2%、83.0%であった。目標量の計画的な摂取に伴う誘発症状で緊急受診を要した症例は認めなかった。しかし、十分な到達量を確認して完全解除を許可した症例の食事調査から、実際にはその摂取量を維持していない患者が多いという結果が得られ、食物アレルギーの真の耐性獲得には患児保護者の嗜好や心理的な不安感の解消も視野に入れた指導の必要性が明らかとなった。

#### ◆免疫学的改変食品による治療法の確立（近藤）

食物アレルギーの感作発症予知と経口免疫寛容誘導の開発を進め、食物アレルギーの予防と治療を独創的に進める。昨年度に引き続き、食物アレルギーの感作発症に関連する家族歴等の項目を検討した。平成26年度は、特に、牛乳アレルギーに対する抗原改変食品（抗原エピトープを修飾した新規食材）を用いて牛乳アレルギー患児に投与した。参加を表明した15人のうち13人にプロトコルを実施し、8人で一定期間後に閾値の上昇が確認でき、5人が最大量の抗原改変食品を摂取できたため、ミルクに変更して継続している。2例において口腔違和感で中止となり、2例でFDEIAを認めた。さらに、そのOIT中の免疫学的因子の変化についても追跡し、一定の結果を得た。

#### ◆低アレルギー化食品による治療法の確立

（宇理須・柘植）

低アレルギー化食品を用いたOITを試みるとともに、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。

鶏卵アレルギーに対しては、前年度、オボムコイド減量鶏卵を含むベビーフートの鶏卵アレル

ギーハイリスクの乳児に対する安全性を確認し、本年度は、本製品の継続摂取による予防、治療効果を検討する予定であったが、準備段階にとどまった。

牛乳アレルギーに対しては、現在20例を対象として、加水分解乳（E赤ちゃん）を用いた免疫療法のプラセボ対照試験を続行中であり、安全性は確認され、重症者でも安全に家庭での継続が可能であった。

魚アレルギーに対しては、5例を対象に、12週間単位の酵素処理魚エキス継続摂取を行い、4例が5-12か月の継続摂取により、目標量の魚肉20g摂取に到達している。うち2例では酵素処理サケエキスを用いた免疫療法により、アジの耐性も獲得しており、特筆される。

低アレルギー化食品を用いた免疫療法の改良を試み安全性を確認したが、未だ症例数や観察期間が少なく、今後も更なる検討が必要であると考えられた。

#### ◆アレルギーコンポーネントを用いた新規診断法の開発（丸山）

食物アレルギー患者の生活の質の悪化を防ぐためには正確な診断に基づく適切な指導および治療が必要である。本課題では、既存の検査法にて診断に苦慮している食物アレルギーについて、臨床診断におけるアレルギーのコンポーネントに対する評価を多施設で実施し、新規診断法を開発する。本年度は、ゴマのコンポーネントについて、負荷試験により診断がなされた陽性及び陰性の患者血清について、昨年度より検体数を増やして評価を行った。また、ソバおよび大豆のアレルギーコンポーネントについても、リコンビナントタンパク質を用いて比較解析を行った。得られたデータより、ゴマの2SアルブミンであるSes i 1およびソバのビシリンタンパク質であるFag e 3の診断効率が高いことが示された。さらに、大豆において診断効率が高くなるリコンビナントコンポーネントの組み合わせについても示唆された。

#### ◆遺伝子多型を用いた病態解析（玉利）

食物アレルギーにアトピー性皮膚炎が合併していることは多く、近年、食物アレルギーにおける皮膚バリア破綻部位からの経皮感作の重要性が示唆されている。また好酸球性食道炎は上皮内好酸球浸潤を特徴としアレルギー疾患を高率に



合併する。これまで大規模なゲノムワイド関連解析が行われアトピー性皮膚炎や好酸球性食道炎の疾患関連領域が多数同定されてきている。今回、これまでに GWAS で同定されたアトピー性皮膚炎（計 19 領域）および好酸球性食道炎（計 4 領域）の関連領域の SNP と食物アレルギー発症との関連解析を独立に収集した 2 つの集団で行った。その結果 C11orf30 ( $P=5.2 \times 10^{-5}$ )、KIF3A/IL4/IL13 ( $P=3.6 \times 10^{-8}$ )、GLB1 ( $P=3.6 \times 10^{-6}$ )、ZNF365 ( $P=3.2 \times 10^{-5}$ ) の 4 つの領域で  $P < 1 \times 10^{-4}$  の強い関連を認めた。好酸球性食道炎に関しては TSLP ( $P=0.012$ ) の領域で最も強い関連を認めたが、多重比較検定後に有意な関連は認められなかった。

#### ◆食物アレルギーに対する新規免疫療法開発に関する研究（藤澤）

鶏卵および牛乳に対するランダム化比較試験による OIT の長期経過を解析し、そこから得られた課題に基づき、新規免疫療法開発に着手した。まず、OIT の長期経過では、鶏卵は維持 2 年後に加熱卵 1 個以上の摂取ができていない例は 69.0% であり、多くは副反応なく一定の有効性は示された。新規免疫療法としては、TGF- $\beta$  併用の OIT と経皮免疫療法に着手した。前者では、TGF- $\beta$  高含有食品を開発し、プラセボとともに補助食品としての安全性を確認した後にランダム化比較試験を開始した。経皮免疫療法については、牛乳蛋白濃縮物を添加した親水性ゲルパッチを作成し、まずオープン法にて経皮免疫療法を開始し、有効性と安全性への検討を行った。現時点では 8 週の治療終了した 5 例において、微量ではあるが、全員において閾値の上昇がダブルブラインドの経口負荷試験にて確認できている。治療期間や安全性の検討を継続中である。

#### E. 結論

食物アレルギーの初期対応、管理、診断、治療に関する各分担研究は 3 年目も予定通り研究成果を得ることができた。OIT に関しては今後も引き続き安全性/有効性の追跡調査が必須である。多施設共同研究（緩徐 OIT・アレルギーコンポーネントを用いた新規診断法）に関しても有意義な結論が得られた。

3 年間の研究班の研究成果を取り込んで“食物アレルギーの診療の手引き 2014”として改訂することもできた。

OIT の実施状況/長期予後調査、発症早期の微量摂取による前向き介入試験などが今後必要と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 分担研究報告書 参照

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## II. 分担研究報告

**食物アレルギーの診断と積極的治療に関する研究**  
— 1. 急速経口免疫（減感作）療法の有効性と問題点の検討 —

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部長  
研究協力者 柳田 紀之 国立病院機構相模原病院 小児科  
飯倉 克人 国立病院機構相模原病院 小児科  
江村 重仁 国立病院機構相模原病院 小児科  
永倉 顕一 国立病院機構相模原病院 小児科  
佐藤 さくら 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 病態総合研究部

**研究要旨**

【目的】食物アナフィラキシー(An)児への急速経口免疫療法(Rush OIT)の有効性と問題点を検討する。重症例に対するより安全な免疫療法を検討する。

【方法】

<対象>事前の経口負荷試験にて強い全身症状を呈した 5 歳以上の重症食物アレルギー児を対象とした。OIT は入院管理で導入しその後外来でフォローした。2015 年 3 月までの OIT 施行患者数は計 384 名(急速法：鶏卵 87 名、牛乳 119 名、小麦 44 名、ピーナッツ 31 名、少量導入法：鶏卵 28 名、牛乳 38 名、小麦 16 名、ピーナッツ 23 名)である。計 327 名(急速法：鶏卵 87 名、牛乳 119 名、小麦 44 名、ピーナッツ 31 名、少量導入法：鶏卵 13 名、牛乳 15 名、小麦 9 名、ピーナッツ 9 名)である。OIT の方法は 2013 年 3 月までは急速法、同年 7 月からは少量導入法で施行している。<急速法>従来の目標量は、鶏卵は加熱卵 1 個、牛乳は牛乳 200ml、小麦はうどん 200g またはパン 1 枚、ピーナッツは 3g とした。確認試験(2 週間の抗原の完全除去後の負荷試験)を施行し耐性獲得の評価を行った。

<少量導入療法>2013 年 7 月から重症例に対して従来よりも少ない目標量(鶏卵:加熱卵 3/100 個、牛乳：牛乳 3ml、小麦：うどん 2g、ピーナッツ：ピーナッツ 0.5g)に設定した少量導入療法を開始した。

【結果】

急速法における入院中の中等症以上の症状出現率/アドレナリン投与率は、鶏卵 9.6/1.4%、牛乳 10.7/1.6%、小麦 8.8/0.4%、ピーナッツ 2.4/0.8%であった。外来ではそれぞれ、鶏卵 1.7/0.1%、牛乳 2.6/0.4%、小麦 3.2/0.04%、ピーナッツ 2.2/0%であった。確認試験による 1/2/3 年後の耐性獲得率は、鶏卵 19.5/24.1/51.7%、牛乳 7.7/22.1/32.2%、小麦 18.2/46.7/63.6%、ピーナッツ 16.1/66.7/77.8%であった。

少量導入療法は 2013 年夏に鶏卵 6 名、牛乳 12 名、小麦 3 名、ピーナッツ 5 名の計 26 名に対して行った。入院中の中等症以上の症状誘発率(%)は鶏卵 20.0、牛乳 19.5、小麦 21.4、ピーナッツ 8 で、アドレナリン使用例はなかった。1 年後の確認試験の結果、それぞれ目標量に対して 50.0%、58.3%、66.7%、100%が耐性獲得しており、そのうち 100.0%、50.0%、0.0%、100.0%がより多い量(鶏卵 1/2 個、牛乳 25ml、うどん 15g、ピーナッツ 3g)まで摂取可能となっていた。外来で中等症以上の症状の出現はほとんどなく、アドレナリンの投与は牛乳摂取後に 1 例認めた。

【結論】

急速法では OIT 開始 1 年後の耐性獲得率は抗原間に差があり、ピーナッツ、小麦が比較的良好で、牛乳は不良であった。脱(減)感作状態(食べていれば症状が出ない状態)にある患者の管理を慎重に行っていく必要がある。少量導入療法は入院中の誘発症状は従来と変わりなかったが、外来での誘発症状は軽微な症状が多かった。摂取直後の激しい運動により、1 例のみアドレナリンの使用があった。遷延する重症食物アレルギー児に対する OIT は、多くの症例で減感作状態へ誘導可能であり、An 対策の観点からは有効な治療と考えられた。少量導入法は急速法に比べ外来での症状誘発を減らすことができ、より安全に施行可能であった。

### A. 研究目的

遷延するアナフィラキシー (An) タイプの鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツの食物アレルギー (FA) 児に対する急速経口免疫療法 (OIT) の有効性、問題点を検証し、方法の確立を目指す。

### B. 研究方法

事前の食物負荷試験にて強い全身症状を呈した5歳以上のFA児を対象にした。

#### <急速法>

2013年6月までのOITは、急速法(入院5-12日間)と緩徐法(自宅)を組み合わせで行った(図)。入院3日前より抗ヒスタミン薬とロイコトリエン受容体拮抗薬の内服を開始し、入院中は目標量(加熱卵1個、牛乳200ml、うどん200g、ピーナッツ3g)まで誘発症状を参考にしながら、積極的に増量した。自宅では毎日1回の摂取とし、退院時に目標量に到達していない場合には緩徐に増量した。目標量到達後は同量を維持継続し、経過が順調であれば確認試験(2週間の抗原の完全除去後の負荷試験)を施行し、耐性獲得の有無を評価した。

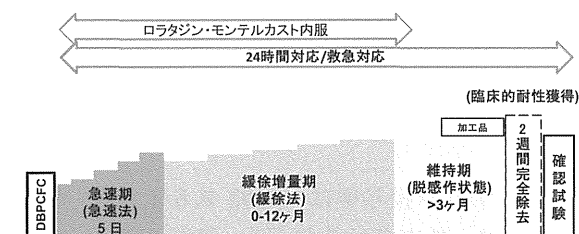
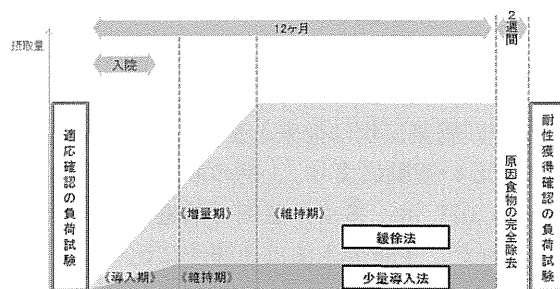


図1 経口免疫療法の方法

#### <少量導入療法>

2013年7月以降のOITは入院の上少量を導入する方法とした(新法)。より重症例に対して従来よりも少ない目標量(鶏卵:加熱卵3/128個、牛乳:牛乳3ml、小麦:うどん2g、ピーナッツ:ピーナッツ0.5g)に設定した少量導入療法を行った。



また、従来急速法で免疫療法を行っていた対象の多くは緩徐法による免疫療法を行った。(多施設免疫療法の頁参照)

急速法・少量導入療法とも自宅での経過に関しては、全員に記録用日記を配布し、摂取量、副反応の有無、投薬状況等を毎日記載させ、外来受診時に回収し解析した。

なお、OITは当院倫理委員会で承認され、本人・保護者に説明し、文書同意を得て施行した。

### C. 研究結果

#### <急速法>

鶏卵87名、牛乳119名、小麦44名、ピーナッツ31名に対して急速法が行われた。

入院中の中等症以上の症状出現率/アドレナリン投与率は、鶏卵9.6/1.4%、牛乳10.7/1.6%、小麦8.8/0.4%、ピーナッツ2.4/0.8%であった。外来ではそれぞれ、鶏卵1.7/0.1%、牛乳2.6/0.4%、小麦3.2/0.04%、ピーナッツ2.2/0%であった。確認試験による1/2/3年後の耐性獲得率は、鶏卵19.5/24.1/51.7%、牛乳7.7/22.1/32.2%、小麦18.2/46.7/63.6%、ピーナッツ16.1/66.7/77.8%であった。

#### <少量導入療法>

鶏卵28名、牛乳38名、小麦16名、ピーナッツ23名に対して少量導入療法が行われ、1年以上経過した鶏卵6名、牛乳12名、小麦3名、ピーナッツ5名の計26名に対して検討を行った。

少量導入療法対象患者の背景を表に示す。

	鶏卵 n = 6	牛乳 n = 12	小麦 n = 3	ピーナッツ n = 5
対象者数 (男:女) (名)	2:4	6:6	1:2	5:0
年齢 (歳)	9.4 (6.5-13.1)	8.3 (6.7-12.8)	7.6 (6.8-8.3)	8.4 (6.7-11.8)
合併症	気管支喘息 (%)	16.7	33.3	33.3
	アトピー性皮膚炎 (%)	33.3	50.0	33.3
抗原特異的IgE値(kU/l)	44.1 (5.4-210)	38.2 (1.7-278)	386 (151-399)	56.0 (17-328)
負荷試験における全身症状誘発閾値 (g)	0.7 (0.5-1.8)	1.5 (0.8-3.0)	1.0 (0.8-2.0)	0.5 (0.1-0.5)

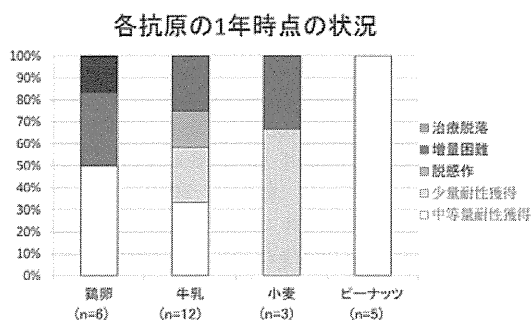
入院中の中等症以上の症状誘発率は鶏卵20.0%、牛乳19.5%、小麦21.4%、ピーナッツ8%で、アドレナリン使用例はなかった(表)。

		鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ
中等症以上の症状 (%)	急速期	20.0	19.5	21.4	8.0
	緩徐期	0.74	2.3	2.4	0.15
アドレナリン投与 (%)	急速期	0.00	0.00	0.00	0.00
	緩徐期	0.00	0.03	0.00	0.00

摂取1回当たり

入院中に鶏卵25%、牛乳42.3%、小麦25.0%、ピーナッツ100%が目標量に到達し、6ヵ月後にはそれぞれ50%、50%、66.6%、100%が目標量に到達

し、12ヶ月後にはそれぞれ50.0%、58.3%、75.0%、100%であった。確認試験の結果、それぞれ目標量に対して50.0%、58.3%、66.7%、100%が耐性獲得しており、そのうち100.0%、50.0%、0.0%、100.0%がより多い量(鶏卵1/2個、牛乳25ml、うどん15g、ピーナッツ3g)まで摂取可能となっていた。



#### D. 考察, E. 結論

急速法ではOIT開始1年後の耐性獲得率は抗原間に差があり、ピーナッツ、小麦が比較的良好で、牛乳は不良であった。脱(減)感作状態(食べていけば症状が出ない状態)にある患者の管理を慎重に行っていく必要があり、治療には年余にわたる管理が必要であると考えられた。

少量導入療法は入院中の誘発症状は従来の方法と変わりなかった。1例のみアドレナリンの使用があったものの、外来での誘発症状は軽微な症状がほとんどであった。遷延する重症食物アレルギー児に対するOITは、多くの症例で減感作状態へ誘導可能であり、1年後に多くの症例で目標量への耐性獲得を確認でき、An対策の観点からは有効な治療と考えられた。少量導入法は急速法に比べ外来での症状誘発を減らすことができ、多くの症例でより安全に施行可能であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takanori Imai, Noriyuki Yanagida, Mika Ogata, Takatsugu Komata, Morimitsu Tomikawa, Motohiro Ebisawa: The Skin Prick Test is Not Useful in the Diagnosis of the Immediate Type Food Allergy Tolerance Acquisition. *Allergology International*. 63(2). 205-10. 2014
- 2) Shimizu Y, Kishimura H, Kanno G, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H, Watanabe K, Hara A, Ebisawa M, Saeki H.: Molecular and immunological characterization of  $\beta'$ -component (Onc k 5), a

major IgE-binding protein in chum salmon roe. *Int Immunol*. 26(3). 139-47. 2014

- 3) Sakura Sato, Noriyuki Yanagida, Kiyotake Ogura, Takanori Imai, Tomohiro Utsunomiya, Katsuhito Iikura, Makiko Goto, Tomoyuki Asaumi, Yu Okada, Yumi Koike, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa: Clinical Studies in Oral Allergen-Specific Immunotherapy: Differences among Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 164. 1-9. 2014
- 4) Ebisawa M, Moverare R, Sato S, Magnus P. Borres, Komei Ito: The predictive relationship of peanut- and Ara h 2-specific serum IgE concentrations to peanut allergy. *JACI In Practice*. in press. 2014
- 5) Sakura Sato, Noriyuki Yanagida, Kiyotake Ogura, Tomoyuki Asaumi, Yu Okada, Yumi Koike, Katsuhito Iikura, Akinori Syukuya, Motohiro Ebisawa: Immunotherapy in food allergy: towards new strategies. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 32. 195-202. 2014
- 6) Yu Okada, Noriyuki Yanagida, Sakura Sato, Ayako Ogawa, Kanako Ogura, Kenichi Nagakura, Sige-hito Emura, Tomoyuki Asaumi, Hirotohi Unno, Tetsuharu Manabe, Kiyotake Ogura, Katsuhito Iikura, Motohiro Ebisawa: Oral immunotherapy initiation for multi-nut allergy: a case report. *Allergol Int*. in press. 2014
- 7) Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, Sato S, Borres MP, Ito K: Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *J Allergy Clin Immunol*. 132(4). 976-978. 2013
- 8) M Ebisawa, S Nishima, H Ohnishi, N Kondō: Pediatric allergy and immunology in Japan. *Pediatric Allergy and Immunology*. 24(7). 704-14. 2013
- 9) Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA: ICON: Food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 129(4). 906-20. 2012
- 10) Ebisawa M, Moverare R, Sato S, Maruyama N, Borres MP, Komata T: Measurement of Ara h 1-, 2-, and 3-specific IgE antibodies is useful in diagnosis of peanut allergy in Japanese children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 23(6). 573-81. 2012
- 11) Motohiro Ebisawa, Sakura Sato, Tomohiro Utsunomiya, Noriko Hayashi, Takanori Imai, Noriyuki Yanagida: Rush oral immunotherapy for the treatment of hen's egg- and cow's milk-induced anaphylaxis. *Translational Science: from Basic to Clinical Immunology and Allergy*. 359-64. 2012
- 12) Ito Yoshihiro, Moritsugu Nozomi, Matsue Takahisa, Mitsukoshi Kiyomi, Ayame Hirohito, Okochi Norihiko, Hattori Hideshi, Tashiro Hideo, Sato Sakura, Ebisawa Motohiro: An automated multiplex specific IgE assay system using a

- photo immobilized microarray. *Journal of biotechnology*. 161(4). 414-21. 2012
2. 学会発表
- 1) Motohiro Ebisawa : Meet the Expert Oral food challenges, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014. Copenhagen, Denmark. 2014. 6. 7-11
  - 2) Motohiro Ebisawa : Lecture Food allergy from a molecular point of view, APAPARI Congress 2014. Yogyakarta, Indonesia. 2014. 10. 8-10
  - 3) Motohiro Ebisawa : Lecture A perspective on immunotherapy for food allergies , APAPARI Congress 2014 . Yogyakarta, Indonesia . 2014. 10. 8-10
  - 4) 海老澤元宏 : 教育講演 食物アレルギーに対する経口免疫療法の実際と問題点, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014. 5. 9-11
  - 5) 海老澤元宏, 小倉聖剛, 佐藤さくら : 教育セミナー 食物アレルギーの診断: プロバビリテーカーブをどう用いるか?, 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014. 5. 9-11
  - 6) Motohiro Ebisawa : symposium Novel diagnostic in food allergy: clinical utility of CRD, 第 51 回日本小児アレルギー学会. 四日市市. 2014. 11. 8-9
  - 7) 海老澤元宏 : シンポジウム 食物アレルギーの新しい診断法: CRD を中心として, 第 51 回日本小児アレルギー学会. 四日市市. 2014. 11. 8-9
  - 8) Motohiro Ebisawa : Course Oral Immunotherapy for Anaphylactic Food Allergies, Annual Meeting the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2013. San Antonio, USA. 2013. 2. 22-26
  - 9) Motohiro Ebisawa : Plenary Symposium Management of food allergy, EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy. 2013. 6. 22-26
  - 10) Motohiro Ebisawa : Scientific presentation Oral Immunotherapy for Food Allergy , 7th International Summit on Allergic Diseases. Beijing, China. 2013. 7. 27
  - 11) Motohiro Ebisawa : Symposium2 Immunotherapy in respiratory allergy , APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand. 2013. 10. 2-4
  - 12) Motohiro Ebisawa : Symposium3 Recent advance in food allergy diagnosis, APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand. 2013. 10. 2-4
  - 13) Motohiro Ebisawa : FA Symposium3 Food allergen immunotherapy, can anyone develop tolerance?, APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand. 2013. 10. 2-4
  - 14) Motohiro Ebisawa : Scientific program Use of Allergen Components: A New Era in Allergology, WAO Symposium on Immunotherapy and Biologics 2013. Chicago, USA. 2013. 12. 13-14
  - 15) Motohiro Ebisawa : Symposium : World Allergy Forum Causes of Anaphylaxis, 2014 AAAAI ANNUAL MEETING. San Diego, USA. 2014. 2. 28-3. 4
  - 16) 海老澤元宏, 柳田紀之, 小倉聖剛, 佐藤さくら : イブニングシンポジウム 食物アレルギーに対する経口免疫療法の意義と作用機序, 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2013. 5. 11-12
  - 17) 海老澤元宏 : シンポジウム 5 経口免疫療法の現状-急速法・緩徐法のまとめ-, 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 千代田区. 2013. 11. 28-30
  - 18) 海老澤元宏, 佐藤さくら : イブニングシンポジウム 10 ピーナッツ・大豆アレルギー診療におけるコンポーネント特異的 IgE 測定の意義・活用方法, 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 千代田区. 2013. 11. 28-30
  - 19) Motohiro Ebisawa : Satellite Symposium 25th Anniversary Congress of The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease: New Horizon in Food Allergy Japan Food Allergen Labeling Regulation History and Evaluation, The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, Korea. 2012. 5. 17-19
  - 20) Motohiro Ebisawa : Satellite Symposium 25th Anniversary Congress of The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease: New Horizon in Food Allergy Advances in Management of Food Allergy, The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, Korea. 2012. 5. 17-19
  - 21) Motohiro Ebisawa : workshop Therapeutic approaches of wheat anaphylaxis, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012 . Geneva, Switzerland . 2012. 6. 16-20
  - 22) Motohiro Ebisawa : Symposium Countermeasures against Anaphylaxis, Joint Congress of APAPARI 2012 & 16th TAPAAI & 34th TCSI. TAIWAN . 2012. 10. 19-21
  - 23) Motohiro Ebisawa : Symposium Recent Advances in Management of Food Allergy, Joint Congress of APAPARI 2012 & 16th TAPAAI & 34th TCSI. TAIWAN. 2012. 10. 19-21
  - 24) Motohiro Ebisawa : Postgraduate course Component Resolved Diagnostic(CRD), 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012. 12. 6-9
  - 25) Motohiro Ebisawa : Postgraduate course Practical Management of Food Allergy, 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012. 12. 6-9
  - 26) Motohiro Ebisawa : Symposium Component Analysis for Diagnosis, 2012 WAO International Scientific Conference . Hyderabad, India . 2012. 12. 6-9
  - 27) Motohiro Ebisawa : Plenary Session Prevention of Food Allergy: Is it Feasible?, 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012. 12. 6-9
  - 28) 海老澤元宏 : 教育セミナー 牛乳アレルギーと最新の管理法, 第 115 回小児科学会学術集会. 福岡. 2012. 4. 20-22
  - 29) 海老澤元宏 : 分野別シンポジウム 食物アレルギーの診断、治療と今後の展望, 第 115 回小児科学会学術集会. 福岡. 2012. 4. 20-22
  - 30) 海老澤元宏 : 教育講演 食物アレルギーの診断・治療の進歩と今後の展望, 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪. 2012. 5. 12-13

- 31) 海老澤元宏：イブニングシンポジウム 食物アレルギー診療ガイドライン 2012 (JPGFA2012), 第 49 回日本小児アレルギー学会. 大阪. 2012. 9. 15-16
- 32) 海老澤元宏, 小俣貴嗣, 佐藤さくら：教育セミナー 食物アレルギーの診断の進歩, 第 62 回日本アレルギー学会 秋季学術大会. 大阪. 2012. 11. 29-12. 1

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 新しい診断法・管理法の確立と治療法の開発に関する研究

### — 2. 経口免疫（減感作）療法の作用機序の解明 —

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長  
研究協力者 佐藤 さくら 国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部  
小倉 聖剛 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部  
柳田 紀之 国立病院機構相模原病院 小児科  
大河内 美奈 東京工業大学 大学院理工学研究科

#### 研究要旨

【目的】食物アナフィラキシー(An)患者への経口免疫(減感作)療法(OIT)の作用機序を解明する。

【方法】OITは前述の2つの方法で行った。OIT施行患者を対象に、皮膚テスト(SPT)、末梢血好酸球数、血清総IgE値、抗原特異的IgE値、IgG、IgG4値、好塩基球ヒスタミン遊離試験(HRT)、好塩基球CD203c発現量の測定を経時的に行った。また一部の牛乳OIT患者では、尿中メディエーター(急速期)、血清トリプターゼ値(急速期)の経時的測定および牛乳主要抗原6種のアミノ酸配列をもとに合成したペプチドアレイを用いてIgEエピトープ解析を行った。

【結果】2015年3月までのOIT施行患者数は計386名(急速法:鶏卵87名、牛乳119名、小麦44名、ピーナッツ31名、少量導入法:鶏卵27名、牛乳39名、小麦16名、ピーナッツ23名)であった。1)急速法による免疫学的応答:マスト細胞の反応性に関して、尿中LTE4値は治療開始3日目に抑制されたが、血清トリプターゼ値は治療開始前と5日目で有意な変化を認めなかった。長期的な変化に関して、OIT開始後4年以上経過した鶏卵・牛乳OIT患者と2年以上経過した小麦・ピーナッツOIT患者を対象に抗原特異的IgE値の変化を解析した。抗原特異的IgE値は卵白では1年後に約1/3、4年後に1/4、ミルクでは約1/2→1/4と卵白・ミルクともに経年的に低下した。小麦・ピーナッツでは、治療開始後に一時的に特異的IgE値は上昇したがその後低下し、2年後に小麦では約1/2、ピーナッツでは約1/5に低下した。2)治療反応性予測因子の検索:治療開始後1年半までに耐性化した群(耐性化群)では、治療開始前の卵白・オボムコイド・ミルク・カゼイン特異的IgE値は非耐性化群と比し有意に低かったが、小麦、ピーナッツでは同様の結果は得られなかった。またペプチドアレイを用いたIgEエピトープ解析では、OIT患者では $\alpha$ -S1カゼイン部に2つの特徴的なIgE結合エピトープが存在したが、自然耐性化の患者では認められなかった。3)少量導入法による免疫応答の変化:抗原特異的IgE値はOIT開始後1年で有意な低下を認めず、IgG4値はOIT開始後3ヵ月で有意な上昇を認めなかった。好塩基球CD203c発現量も治療開始後1年で有意な変化は認められなかった。

【結論】An患者への急速法によるOITでは、マスト細胞や末梢血好塩基球の活性化抑制(脱感作)に続き、抗原特異的IgE値低下などの変化が誘導され、症状誘発閾値が上昇する。しかし治療開始前の卵白・ミルク特異的IgE値や、 $\alpha$ -S1カゼイン部のIgE結合エピトープに対する蛍光強度が高い症例は治療に難渋する可能性がある。

一方、少量導入法によるOITでは急速法によるOITとは異なり、治療早期の好塩基球の活性化抑制は認められず、その後の治療継続による抗原特異的IgE値の低下、IgG4値の有意な上昇も認めなかった。臨床経過では症状誘発閾値は上昇していることを考えると、症例数の追加・長期経過での変化を確認する必要があると考えられた。

#### A. 研究目的

食物アナフィラキシー(An)患者への経口免疫(減感作)療法(OIT)の作用機序を解明する。

#### B. 研究方法

OITの方法は前述のように二つあり2013年3

月までは急速法、同年7月からは少量導入法で施行している。OITを施行した患者を対象に、皮膚テスト(SPT)、末梢血好酸球数、血清総IgE値、抗原特異的IgE値、IgG、IgG4値、好塩基球ヒスタミン遊離試験(HRT)、好塩基球CD203c発現量の測定を経時的に行っている。また一部の牛乳OIT



患者では、尿中メディエーター（急速期）、血清トリプターゼ値（急速期）の経時的測定および牛乳主要抗原 6 種のアミノ酸配列をもとに合成したペプチドアレイを用いた IgE エピトープ解析を行った。これらのデータを基に、急速法または少量導入法による OIT の免疫学的応答の変化と治療反応性予測因子について検討した。

### C. 研究結果

2015 年 3 月までの OIT 施行患者数は計 386 名（急速法：鶏卵 87 名、牛乳 119 名、小麦 44 名、ピーナッツ 31 名、少量導入法：鶏卵 27 名、牛乳 39 名、小麦 16 名、ピーナッツ 23 名）であった。

#### 1) 急速法による免疫学的応答

治療初期の変化については、尿中 LTE4 は治療開始 3 日目で日内最大値が抑制され、急速期に目標量まで到達できる例では増量困難例と比べて尿中 LTE4 値が低値であったが、血清トリプターゼ値は治療開始前と 5 日目で有意な変化は認めなかった。

長期的な変化については、OIT 開始後 4 年以上経過した 46 名（鶏卵 17 名、牛乳 29 名）、2 年以上経過した 31 名（小麦 19 名、ピーナッツ 12 名）について抗原特異的 IgE 値の変化を解析した。抗原特異的 IgE 値 (Ua/ml) は卵白では 23.3/13.3/8.0/6.9/5.0/6.0 (OIT 開始前/1 ヶ月/1 年/2 年/3 年/4 年後)、ミルクでは 28.8/30.3/14.6/9.5/8.6/4.9、小麦では 80.0/204.0/57.0/47.6、ピーナッツでは 15.0/21.0/7.0/3.2 と経年的に低下していた。小麦・ピーナッツでは、治療開始後に一時的に特異的 IgE 値が有意に上昇し、その後低下する傾向が認められた。

#### 2) 治療反応性予測因子の検索

急速法による OIT 施行患者のうち治療開始後 1 年半以上経過した 214 名（鶏卵 60 名、牛乳 87 名、小麦 38 名、ピーナッツ 29 名）を対象に治療反応性を予測し得る因子について検索した。その結果、治療開始後 1 年半までに耐性化した群（耐性化群）では、治療開始前の卵白・オボムコイド・ミルク・カゼイン特異的 IgE 値は非耐性化群と比し有意に低かった（卵白：耐性化群 18.3 vs. 非耐性化群 32.6、オボムコイド：14.3 vs. 31.8、ミルク：26.1 vs. 57.3、カゼイン：24.2 vs. 62.5）。しかし、小麦、ピーナッツでは同様の結果は得られなかった。

急速法による牛乳 OIT 施行患者 17 名 と 6 歳ま

で自然耐性化した即時型牛乳アレルギー患者 32 名を対象にペプチドアレイを用いた IgE エピトープ解析を行った。OIT 患者では  $\alpha$ -S1 カゼイン部に 2 つの特徴的な IgE 結合エピトープが存在したが、自然耐性化の患者では認められなかった。OIT 治療開始 2 年までに耐性化した患者では、これらのエピトープに対する蛍光強度の総和が低かった。

#### 3) 少量導入法による免疫応答の変化

少量導入法による OIT 患者 25 名（鶏卵 5 名、牛乳 12 名、小麦 3 名、ピーナッツ 5 名）を対象に免疫応答の変化を解析した。抗原特異的 IgE 値は OIT 開始後 1 年で有意な低下を認めず（卵白：OIT 開始時 81.2 vs. 1 年後 128.0、ミルク：38.2 vs. 40.2、小麦：386.0 vs. 236.0、ピーナッツ：56.0 vs. 51.0）、IgG4 値は OIT 開始後 3 ヶ月で有意な上昇を認めなかった（卵白：OIT 開始時 1.2 vs. 3 ヶ月後 2.5、カゼイン：0.5 vs. 1.4、小麦：2.7 vs. 3.5、ピーナッツ：0.6 vs. 2.7）。好塩基球 CD203c 発現量も治療開始後 1 年で有意な変化は認められなかった。

### D. 考察, E. 結論

An 患者への急速法による OIT では、OIT 急速期にはマスト細胞や末梢血好塩基球の活性化抑制（脱感作）が起こる。その後、OIT の継続により抗原特異的 IgE 値の長期間にわたる持続的な低下などの変化が誘導されることなどにより症状誘発の閾値が上昇する。しかし治療開始前の卵白・ミルク特異的 IgE 値や、 $\alpha$ -S1 カゼイン部の IgE 結合エピトープに対する蛍光強度が高い症例は治療に難渋する可能性がある。

一方、少量導入法による OIT では急速法による OIT とは異なり、治療早期の好塩基球の活性化抑制は認められず、その後の治療継続による抗原特異的 IgE 値の低下、IgG4 値の有意な上昇も認めなかった。臨床経過では症状誘発閾値は上昇していることを考えると、症例数の追加・長期経過での変化を確認する必要があると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1)

2. 学会発表

1)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 新しい診断法・管理法の確立と治療法の開発に関する研究

### — 3. 鶏卵早期摂取による耐性獲得の可能性と小麦・牛乳微量負荷試験の試み —

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部長

研究協力者 岡田 悠 国立病院機構相模原病院 小児科

柳田 紀之 国立病院機構相模原病院 小児科

佐藤 さくら 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 病態総合研究部

#### 研究要旨

##### 【鶏卵早期摂取】

対象は即時型鶏卵アレルギーと診断され、2005年～2010年に国立病院機構相模原病院小児科で加熱卵黄1個のつなぎの食物経口負荷試験(E1)を受け陰性であった197例とした。6例を除外し、E1を受け陰性となった年齢が0-1歳台の群を早期群(59例)、2-3歳台の群を後期群(132例)とし、経年的に即時型鶏卵アレルギーの耐性獲得率を比較した。解析は、早期群と後期群の加熱全卵1/2個の4、5、6歳時点の耐性獲得率を比較した。耐性獲得率の割合は、4歳で早期群84%、後期群38%( $p<0.01$ )、5歳で早期群97%、後期群67%( $p<0.01$ )、6歳で早期群100%、後期群83%( $p<0.05$ )であった。5歳時点の加熱全卵1/2個の耐性獲得率に対して卵白特異的IgEで補正を行ったところ、早期群の方が後期群よりも10.3倍耐性獲得しやすかった( $p<0.05$ )。加熱鶏卵の摂取を早期に開始したほうが5歳時点での加熱全卵の耐性獲得率を高める可能性が示唆された。

##### 【小麦・牛乳微量負荷試験】

小麦・乳加工品の少量摂取にて即時症状既往がある症例(即時群)や抗原特異的IgE抗体価が高値で小麦・乳加工品未摂取の症例(未摂取群)は食物経口負荷試験(OFC)が陽性になるため完全除去せざるを得ないことが多い。これら2群の完全除去症例に対して微量負荷試験を行い、微量の加工品を日常的に摂取させられるかを検討した。2012年6月～2014年3月に微量負荷試験を施行した小麦114例および牛乳224例を対象とした。即時群のうち微量負荷試験後の経過を1年間追跡できた小麦43例、牛乳76例に対して、1年後の摂取量を調査した。陰性であれば摂取量を決めて小麦を含む調味料、バターやマーガリン等の自宅での日常的な摂取を許可した。陰性となった症例は全例で自宅での摂取を安全に行うことができた。小麦や牛乳の摂取で即時症状の既往があった症例の1年後の摂取量は、小麦微量負荷試験陰性例では24例中6例(25.0%)がゆでうどん15g以上の摂取、9例(37.5%)が小麦を自由に摂取できるようになった。小麦微量負荷試験陽性例では19例中4例(21.1%)がゆでうどん2-10gの摂取をできるようになったが、残りの15例(78.9%)は小麦の完全除去を継続していた。牛乳微量負荷試験陰性例では37例中11例(29.7%)が牛乳25ml以上の摂取、4例(10.9%)が牛乳を自由に摂取できるようになった。牛乳微量負荷試験陽性例では39例中5例(12.8%)が牛乳1-3mlの摂取をできるようになったが、残りの34例(87.2%)は牛乳の完全除去を継続していた。小麦・牛乳の完全除去症例に対して微量負荷試験を行うことにより約半数の症例で微量の加工品を摂取できるようになり完全除去を中止することができた。即時症状の既往がある症例が微量の加工品を1年間摂取することによって、小麦3割、牛乳1割で耐性獲得を認めた。微量摂取ができることによって、食物アレルギー児やその家族のQOLの改善やよりよい予後に繋がる可能性が考えられた。

以上の結果より今後前向き試験で食物アレルギー患者への原因食物の早期導入が予後に与える影響を検討する必要がある。

#### A. 研究目的

食物アレルギーと診断されると、原因となる食物は完全除去の指導を受けることが多い。しかし、可能な範囲で定期的に摂取を行うことで耐性化

が進むという報告も散見される。

本研究では、少量摂取が可能な鶏卵アレルギー児に対して、卵黄つなぎを用いた加熱鶏卵の部分摂取を日常的に行うことで耐性化に与える影響

を検討した。また、少量摂取で症状が誘発される小麦または牛乳アレルギー児への微量負荷試験を通して、少量の加工品の日常摂取の可能性を模索した。

### 【鶏卵早期摂取】

#### B. 研究方法

対象は即時型鶏卵アレルギーと診断され、2005年～2010年に国立病院機構相模原病院小児科で加熱卵黄1個のつなぎの食物経口負荷試験(E1)を受け陰性であった197例とした。6例を除外し、E1負荷試験を受けて陰性となった年齢が0-1歳台の群を早期群(59例)、2-3歳台の群を後期群(132例)とし、経年的に即時型鶏卵アレルギーの耐性獲得率を比較した。

E1施行以前では当院あるいは他院において鶏卵の完全除去を指導されており、E1陰性を確認後日常的に卵黄つなぎを摂取するように指導した。その後、加熱全卵1/2個の経口食物負荷試験を施行し、陰性であれば自宅にて繰り返し摂取することとした。加熱全卵1/2個を自宅で摂取しても症状がなければ、耐性獲得とした(図1)。

解析は、早期群と後期群の加熱全卵1/2個の4、5、6歳時点の耐性獲得率を比較した。また、5歳時点の加熱全卵1/2個の耐性獲得率に対して、早期群と後期群、1歳時の卵白特異的IgE 10UA/mL未満と10UA/mL以上を独立変数としロジスティック回帰分析を行った。

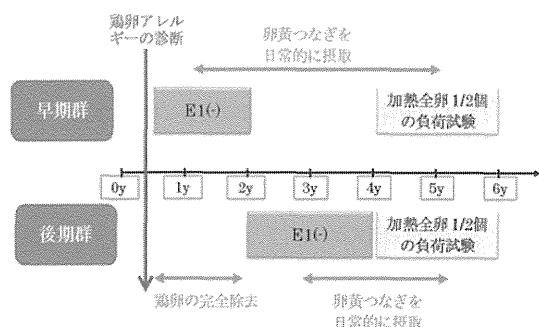


図1 研究のプロトコール

#### C. 研究結果

早期群よりも後期群の1歳時の血液検査結果が、血清総IgE、卵白特異的IgE、オボムコイド特異的IgEで有意に高かった。耐性獲得率の割合は、4歳で早期群84%、後期群38%( $p < 0.01$ )、5歳で早期群97%、後期群67%( $p < 0.01$ )、6歳で早期群100%、後期群83%( $p < 0.05$ )であった。5歳時点の加熱全卵1/2個の耐性獲得率に対して卵白

特異的IgEで補正を行ったところ、早期群のほうが後期群よりも10.3倍耐性獲得しやすかった( $p < 0.05$ ) (表1)。

表1 5歳時点の加熱全卵1/2個の耐性獲得率に対するロジスティック回帰分析

	偏回帰係数	有意確率	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間	
				下限	上限
早期群と後期群	2.330	0.026	10.274	1.314	80.342
1歳時の卵白特異的IgE 10UA/mL未満と以上	0.933	0.042	2.542	1.034	6.246
定数	0.441	0.056			
				モデル $\chi^2$ 検定	0.000
				判別率	73.1%

#### D. 考察

加熱鶏卵の部分的摂取を早期に開始した(鶏卵の完全除去の期間を短くする)方が5歳時点での加熱全卵の耐性獲得率を高める可能性が示唆された。6歳以降の耐性獲得率への影響は症例数が少なく検討が困難であった。このため、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

### 【小麦・牛乳微量負荷試験】

#### B. 研究方法

2012年6月～2014年3月にW0を施行した114例およびM0を施行した224例を対象とした。年齢の中央値は小麦3.3歳、牛乳4.7歳で、即時群は小麦105例、牛乳198例、未摂取群は小麦9例、牛乳26例であった。また、即時群のうち微量負荷試験後の経過を1年間追跡できた小麦43例、牛乳76例に対して、1年後の摂取量を調査した。

対象	小麦(n=114)	牛乳(n=224)
性別(男:女)	1.7:1.0	1.8:1.0
負荷時年齢	3.3(0.8-18.9)	4.7(0.9-18.4)
即時歴あり	105(92.1%)	198(88.4%)
各抗原のAn歴	53(46.5%)	100(44.6%)
AD	68(59.6%)	152(67.9%)
BA	34(29.8%)	81(36.2%)
小麦/牛乳IgE(UA/mL)	25.6(0.6-1870)	28.3(0.13-805)

An:アナフィラキシー、AD:アトピー性皮膚炎、BA:気管支喘息 中央値(範囲)

#### C. 研究結果

即時群のうち小麦47例、牛乳72例の前回閾値は、ゆでうどん2-50g、牛乳2-50mlであった。残りの小麦58例、牛乳126例の前回閾値は明らかではないが、小麦・乳加工品を数口食べて症状が誘発された既往があった。全症例の抗原特異的IgE抗体価の中央値(範囲)は小麦25.6(0.60-1870)UA/ml、牛乳28.3(0.13-805)UA/ml