

アレルギーコンポーネントを用いた新規診断法の開発に関する研究

研究分担者 丸山 伸之 京都大学大学院農学研究科
研究協力者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部
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
伊藤 浩明 あいち小児保健医療総合センター
中川 朋子 あいち小児保健医療総合センター

研究要旨

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、アレルギーコンポーネントに対する臨床性能の評価を多施設で実施し、新規な診断法の開発を試みた。ゴマ、ソバ、大豆、コムギ、ナッツ類のアレルギーコンポーネントについて調製し、負荷試験により診断がなされている患者血清を用いて各コンポーネントの臨床性能の評価を行った。陽性群と陰性群の特異的 IgE 抗体価の比較から、Ses i 1 (ゴマの 2S アルブミン) および Fag e 3 (ソバのビシリンタンパク質) の診断効率が高いことが示唆された。これらのコンポーネントは負荷試験時に重篤な症状を示した患者においても高い特異的 IgE 抗体価が示された。さらに、大豆において、10 種類以上のリコンビナントコンポーネントの臨床性能の比較から、診断効率が高くなるコンポーネントの組み合わせが示唆された。

A. 研究目的

食物アレルギーは患者の生活の質の悪化を招き、社会生活の障害になる。そのため正確な診断に基づいた適切な指導および治療が必要となる。食物アレルギー診断のゴールドスタンダードは食物負荷試験であるが、アナフィラキシーなどの症状を誘発するリスクがあるために、より安全な診断効率の高い検査法の開発が望まれている。

本課題では、既存の検査法において診断に苦慮している食物アレルギーについて、アレルギーコンポーネントの臨床性能を評価した。

B. 研究方法

1. アレルギーコンポーネントの調製

ゴマ、ソバ、コムギおよびナッツ類のアレルギーコンポーネントのリコンビナントタンパク質を調製するために発現系の構築を行った。大豆のアレルギーコンポーネントについては既に作成したコンポーネントを解析に用いた。各コンポーネントに対する遺伝子について発現用ベクターに導入し、発現誘導した後、クロマトグラフィーなどを使用して精製した。また、種子より粗抗原を抽出したのち、クロマトグラフィーなどにより天然のアレルギーコンポーネントを調製した。

2. アレルギーコンポーネントの評価

ELISA 法により各コンポーネントに対する患

者血清中の特異的 IgE 抗体価を測定した。ImmunoCAP 法での特異的 IgE 抗体価が既知である患者血清を用いて検量線を作製し、ELISA 法による測定値を ImmunoCAP 法での抗体価に換算し、評価した。性能が高いことが示唆されたコンポーネントについてはビオチン化タンパク質を調製し、ストレプトアビジン CAP 法による特異的 IgE 抗体価の測定を行った。統計解析は SPSS を用いて行った。

C. 研究結果

1. アレルギーコンポーネントの調製

ゴマのアレルギーコンポーネント：

7S グロブリン、11S グロブリン、2S アルブミン (Ses i 1, Ses i 2) を調製した。

ソバのアレルギーコンポーネント：

11S グロブリン (Fag e 1)、2S アルブミン (Fag e 2-10k, Fag e 2-16k)、ビシリンタンパク質 (Fag e 3) を調製した。

コムギのアレルギーコンポーネント：

α -グリアジン、 γ -グリアジン、 ω 1/2-グリアジン、LMW-グルテニン、HMW-グルテニンを調製した。

ナッツ類のアレルギーコンポーネント：

クルミ 2S アルブミン (Jur r 1)、カシューナッツ 2S アルブミン (Ana o 3)、アーモンド 11S グロ

ブリンを調製した。

2. アレルゲンコンポーネントの臨床性能の評価 ゴマのアレルゲンコンポーネント：

ゴマのアレルギー診断における陽性群および陰性群(病歴検体含め、両群合わせて 90 検体以上)を解析に用いた。ROC(receiver-operating characteristic)分析から求めた AUC(area under curve)値について天然のコンポーネント間で比較したところ、2S アルブミン > 7S グロブリン > 11S グロブリンの順に高い値を示し、2S アルブミンに対する特異的 IgE 抗体価の測定が臨床診断に有効であることが示唆された。さらに、2S アルブミンの分子種である Ses i 1 と Ses i 2 についてリコンビナントタンパク質を調製し、それらの臨床性能の比較を行ったところ、Ses i 1 が Ses i 2 よりも高い AUC 値を示した。さらに、Ses i 1 を結合させたストレプトアビジン CAP を用いて測定した特異的 IgE 抗体価に基づいて臨床性能を評価した。ゴマの粗抗原(ImmunoCAP)に対する特異的 IgE 抗体価に基づく AUC 値(0.683)と比較して、Ses i 1 のストレプトアビジン CAP での測定値から求めた AUC 値は非常に高い値(0.872)を示した。また、食物負荷試験において重篤な症状が認められた患者においても、Ses i 1 のストレプトアビジン CAP での特異的 IgE 抗体価は高い値を示した。

ソバのアレルゲンコンポーネント：

ソバのアレルギー診断における陽性群および陰性群(病歴検体含め、両群合わせて 60 検体以上)における特異的 IgE 抗体価を比較した。コンポーネントの中で、Fag e 1(11S グロブリン)の臨床性能は低く、Fag e 3(ビシリンタンパク質)の臨床性能が最も優れていることが示された。また、負荷試験において重篤な症状が認められた患者において、Fag e 3(ビシリンタンパク質)を結合させたストレプトアビジン CAP によって測定した特異的 IgE 抗体価が高いことも示された。

大豆のアレルゲンコンポーネント：

大豆のアレルギー診断における陽性群および陰性群(両群合わせて 90 検体)について、10 種類以上のアレルゲンコンポーネントに対する臨床性能を比較した。それらの組み合わせによる臨床性能の評価をしたところ、Gly m 5 と Gly m 8 に対する特異的 IgE 抗体価を合わせて評価することにより、Gly m 8 単独よりも、さらに臨床性能

が高くなることが示唆された。

D. 考察

アレルゲンコンポーネントに対する特異的 IgE 抗体価について食物負荷試験を行った多数の検体を用いて比較解析することにより、ゴマおよびソバアレルギーに対して診断効率の高いアレルゲンコンポーネントが示された。また、大豆において診断効率が高くなるコンポーネントの組み合わせが示唆された。粗抗原を用いた ImmunoCAP での特異的 IgE 抗体価では診断が難しい食物アレルギーにおいても、このようなコンポーネントを用いて検査を行うことによって、食物負荷試験を行わずに診断ができる患者が増えることが期待された。

E. 結論

重篤な症状を起こしやすいゴマおよびソバのアレルギーにおいて、粗抗原を用いた ImmunoCAP による特異的 IgE 抗体価測定よりもアレルゲンコンポーネントによる診断が有用であることが示唆された。コムギやナッツ類などの食物アレルギーについてもアレルゲンコンポーネント解析を進めることにより、新規な診断法の開発が期待された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ebisawa M, Movérare M, Sato S, Maruyama N, Borres PM, Komata T: Measurement of Ara h 1, 2 and 3-specific IgE antibodies are useful in diagnosis of peanut allergy in Japanese children, *Pediatric Allergy Immunol*, 2012;23:573-581
- 2) Cabanos C, Katayama H, Urabe H, Kuwata C, Murota Y, Abe T, Okumoto Y, Maruyama N: Heavy-ion beam irradiation is an effective technique to reduce major allergens in peanut seeds, *Mol Breed*, 2012;30: 1037-1044
- 3) Takahashi H, Matsuo H, Chinuki Y, Kohno K, Tanaka A, Maruyama N, Morita E: Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detection is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test, *Clin Exp Allergy*, 2012;42:1293-1298
- 4) Tandang-Silvas MR, Cabanos C, Carrasco-Pena L,

Barba de la Rosa AP, Osuna-Castro JA, Utsumi S, Mikami B, Maruyama N: Crystal structure of a major seed storage protein, 11S proglubulin, from *Amaranthus hypochondriacus*: Insight into its physico-chemical properties, *Food Chem*, 2012;135:819-826

- 5) Prak K, Mikami B, Itoh T, Fukuda T, Maruyama N, Utsumi S: Purification, crystallization and preliminary crystallographic analysis of the soybean mature glycinin A1bB2. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 2013;30: 937-41
- 6) 丸山 伸之: 食物アレルギー解析の進歩 小児科診療 診断と治療社 東京(2014) 10, 1249-1253
- 7) 丸山 伸之: ソバアレルギーとアレルギーコンポーネント 臨床免疫・アレルギー科 科学評論社 東京(2014) 62, 395-398

2. 学会発表

- 1) 丸山 伸之: ダイズ種子タンパク質の構造と品質 第6回ダイズ研究会. 佐賀 2012年9月
- 2) 丸山 伸之: 種子貯蔵タンパク質を利用した疾病を予防する作物の開発 第12回けいはんな地区植物科学懇談会. 奈良 2012年11月
- 3) 平松 紘実, 坪内 文音, Cerrone Cabanos, 桑田 主税, 平野 智也, 阿部 知子, 奥本 裕, 裏出 令子, 丸山 伸之: 落花生種子貯蔵タンパク質 Ara h 3 の分子構造と特性の解析 第122回 秋季日本育種学会. 京都 2012年9月
- 4) 丸山 伸之, Cabanos Cerrone, 澤田 真千子, 田中 昭, 伊藤 浩明, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏: 大豆アレルギー臨床診断に有効なコンポーネントの探索 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜 2013年5月
- 5) 丸山 伸之: 立体構造に立脚した種子タンパク質の分子食品学的研究 第2回 三島海雲学術賞受賞講演. 東京 2013年7月
- 6) 丸山 伸之, Cabanos Cerrone, 澤田 真千子, 田中 昭, 中山 哲, 中川 朋子, 伊藤 浩明, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏: ゴマ 2S アルブミンのアレルギー臨床診断における評価 第50回日本小児アレルギー学会. 横浜 2013年10月
- 7) Nakagawa T, Kando N, Ito K, Sato S, Ebisawa M, Maruyama N: Component-resolved diagnostics of Japanese children with sesame allergy APAPARI, Taipei, Taiwan 2013年10月
- 8) 丸山 伸之, Cabanos Cerrone, 田中 昭, 中山 哲, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏: ソバアレルギーの臨床診断に有効なアレルギーコンポーネントの同定 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 ミニシンポジウム 京都 2014年5月
- 9) 丸山 伸之: 植物性食物アレルギーにおけるコンポーネント 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 イブニングシンポジウム 京都 2014年5月
- 10) 丸山 伸之: リコンビナント大豆コンポーネントを利用したアレルギー解析 第31回 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 ワークショップ 名古屋 2014年6月
- 11) 丸山 伸之: 臨床診断に有効な植物性アレルギーコンポーネント 第31回 日本小児アレルギー学会 シンポジウム 四日市 2014年11月

12) 丸山 伸之: 食物抗原コンポーネントタンパク質の研究の進歩 第15回 食物アレルギー研究会 東京 2015年2月

13) Shibata R, Murakami Y, Odajima H, Maruyama N: Gly m 5, Gly m 6, Gly m 8 and Gly m 4 specific IgE antibodies in the sera of Japanese children with anaphylaxis caused by fermented and processed soybean. EAACI 2014年6月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

食物アレルギーの疾患感受性遺伝子解析

研究分担者 玉利 真由美 理化学研究所 統合生命医科学研究センター・呼吸器・アレルギー疾患研究チーム チームリーダー
研究協力者 広田 朝光 理化学研究所 統合生命医科学研究センター・呼吸器・アレルギー疾患研究チーム 研究員

研究要旨

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、食物アレルギーにおいて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。近年、大規模なゲノムワイド関連解析 (GWAS、genome-wide association study) が行われアトピー性皮膚炎の疾患関連領域が多数同定されている。本研究では、これまで報告された 8 つの FLG (フィラグリン) 遺伝子変異、IL13 遺伝子多型、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) の遺伝子多型について関連解析を行った。FLG の機能喪失変異 (S2889X) と食物アレルギー発症との間に有意な関連を認めた ($P=0.0042$)。アトピー性皮膚炎の GWAS で関連が報告された領域では 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 領域で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めた。

A. 研究目的

食物アレルギーは食物に対する抗原特異的な免疫学的機序を介し生体に不利益な症状が惹起される現象であり、食物アレルギー患者は高率にアトピー性皮膚炎を合併する。近年、アトピー性皮膚炎においてフィラグリン遺伝子変異が発見され、GWAS により多数のアトピー性皮膚炎や好酸球性食道炎の疾患関連領域が同定されている。本研究は遺伝要因の探索を通じ、食物アレルギーの病態を科学的に解明し、新しい治療法の開発へ向けてエビデンスを提示していくことを目的とする。

B. 研究方法

FLG の 8 つの変異 (R501X, 3321delA, S1695X, Q1701X, S2554X, S2889X, S3296X, K4022X) について検討した。IL13 においては rs1295686 について、さらにアトピー性皮膚炎の GWAS で同定された FLG、C11orf30、TMEM232、RTEL1/TNFRSF6B、OVOL1、ACTL9、IL1RL1、GLB1、CCDC80、MHC、CARD11、ZNF365、NLRP10、CYP24A1、IL2/IL21、PRR5L、CLEC16A/DESI、ZNF652 および好酸球性食道炎の GWAS により同定された CAPN14、TSLP、XKR6、LOC283710/KLF13 領域の関連 SNP について検討した。タイピングは TaqMan 法および Invader 法を用いた。(倫理面への配慮) 本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受け研究を行っている。

C. 研究結果

FLG では S2889X 変異で最も強い関連 ($P=0.0042$, OR 3.94, 95%CI, 1.39-11.15) を認めた。2012～2014 の食物アレルギー症例の収集を通して、第 1 集団として相模原病院から 603 例、第 2 集団としてあいち小児保健医療総合センターより 280 例が収集され、複数の集団での関連解析が可能となった。アトピー性皮膚炎の GWAS で同定された領域内では 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 領域が $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を示し、最も強い関連は IL13 領域の多型 (rs1295686) で認められた。好酸球性食道炎の領域に関しては TSLP ($P=0.012$) 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 ($P < 0.05$) は認められなかった。

D. 考察

FLG 変異 (S2889X) は日本人においてアトピー性皮膚炎発症との関連がすでに報告されており興味深い。C11orf30 近傍には活性化 Treg に特異的に発現し Treg と Th17 細胞の分化に重要な GARP が存在している。また ZNF365 近傍には外来抗原に対する免疫寛容誘導に中心的役割を果たす EGR2 が存在する。GLB1 領域はケモカイン TARC の受容体をコードする CCR4 の eQTL 領域である。IL13 は活性化 T 細胞、好塩基球、好酸球から分泌される Th2 サイトカインであり、B 細胞の分化・成熟、IgE へのクラススイッチに関与する。IL13 多型 rs1295686 はアミノ酸の変化を伴う

(Gln144Arg) rs20541 と完全連鎖不平衡にあり、rs20541 はアトピー性皮膚炎、および気管支喘息発症との関連がすでに様々な人種で報告されており興味深い。

E. 結論

日本人において FLG 変異 (S2889X) がアトピー性皮膚炎と同様に食物アレルギーとも関連することが示された。C11orf30、KIF3A/IL4/IL13、GLB1、ZNF365 の領域と食物アレルギーとの強い関連 ($P < 1 \times 10^{-4}$) を認めた。これらの領域内および近傍には Th2 および Treg において重要な役割を果たす遺伝子 (GARP、IL13、CCR4、EGR2) が存在している。今後、それらの食物アレルギーの病態における役割を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Ezaki H, Takeuchi S, Furue M, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C motif Chemokine 22 (CCL22) are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. *PLoS One* 2011;6:e26987.
- 2) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44:1222-1226.
- 3) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013;68:92-100.
- 4) Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased

periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:305-12.

- 5) Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2013;45:808-12.
 - 6) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013;68:92-100.
 - 7) Tanaka S, Tamari M, Nakayama T, Ishii H, Hatsushika K, Hayashi A, Watanabe H, Kanai M, Osano M, Yonaga T, Tomita K, Fujieda S, Sakuma Y, Shiono O, Ishitoya J, Masuyama K, Hirota T. Synergistic suppression of poly(I:C)-induced CCL3 by a corticosteroid and a long acting β 2 agonist in nasal epithelial cells. *Allergol Int.* 2014 in press
 - 8) Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol Int.* 2013;62:21-28.
 - 9) Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatology.* 2014;41:213-20.
 - 10) 玉利真由美, 広田朝光: 遺伝子解析から考えるアレルギー疾患の治療戦略—アレルギー疾患は克服できるか?. *日本医事新報*, 4592:81-85, 2012.
 - 11) 玉利真由美, 広田朝光: ゲノムワイド関連解析と呼吸器疾患 別冊 医学のあゆみ 呼吸器疾患, 61-63, 2013.
 - 12) 広田朝光, 中山次久, 玉利真由美 メインテーマ: ヒト免疫学の新機軸、アレルギー疾患のゲノム解析 *医学のあゆみ* 252(1), 25-31, 2015 (医歯薬出版株式会社)
- ##### 2. 学会発表
- 1) Recent progress in the Pathogenesis and treatment of asthma Genetic factors for adult asthma and asthma severity. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, International symposium 3, 2012, 兵庫. 玉利真由美
 - 2) Genetic and Environmental Factors in Allergic Disorders Genome wide association study of aspirin-intolerant asthma in the Japanese population. 29th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 2012, 韓国済州

島. Mayumi Tamari

- 3) アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析, 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム 閉塞性肺疾患の多様性とフェノタイプ 2013, 有楽町 東京. 玉利真由美
- 4) ゲノムワイド関連解析によるアトピー性皮膚炎関連遺伝子の同定, 第 112 回日本皮膚科学会総会教育講演 23 アトピー性皮膚炎: バリア障害による表皮と免疫のクロストーク 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美
- 5) Genomics in Allergic Disease, Symposium 24 World Allergy Forum, Omics in Allergic Disease, European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, ミラノ イタリア. Mayumi Tamari
- 6) Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, 8th RCI-JSI International Symposium on Immunology 2013, Interface between Immune System and Environment 2013, 横浜 神奈川. Mayumi Tamari
- 7) Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, Plenary Lecture 1 第 50 回日本小児アレルギー学会 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美
- 8) アレルギー疾患におけるゲノムワイド関連解析, 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 シンポジウム アレルギー・喘息とサイトカインシグナル 2014, 札幌 北海道. 玉利真由美

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

一塩基多型に基づくアトピー性皮膚炎の検査方法 (アトピー性皮膚炎の罹患リスク検査方法) 2013. 8. 31 玉利真由美、広田朝光、久保充明 理化学研究所 特願 2012-192247

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院 副院長
 研究協力者 長門 直香 理化学研究所統合生命医科学研究センター
 長尾 みづほ 国立病院機構三重病院臨床研究部 室長
 下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授
 岩田 力 東京家政大学家政学部 教授
 岡田 直樹 大阪大学大学院薬学研究科 准教授
 中川 晋作 大阪大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

鶏卵および牛乳に対するランダム化比較試験による経口免疫療法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、経口免疫療法の長期経過では、鶏卵は維持2年後に加熱卵1個以上の摂取ができていた例は69.0%であり、多くは副反応なく一定の有効性は示された。牛乳に関しては、維持2ヶ月の時点で副反応により維持量の減量が必要となった症例が多く、1年で200mlを維持できるのが45%であった。また、維持1年後の除去後負荷試験の結果では閾値の低下がみられなかったのは27%にまで減少しており、副反応への対策が必要であるとともに、真の耐性獲得には課題が残った。効果と安全性を高めることを目的に、KW乳酸菌3110株の摂取を牛乳の免疫療法に併用した経口免疫療法を施行したが、試験を終了した9名の結果からは、安全性は証明されたが症状誘発閾値の変化率や維持期の副反応回数などに対する有効性は確認できなかった。そこで新規免疫療法として、TGF-βと経皮免疫療法に着目した。TGF-β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、免疫誘導能をマウスモデルで検討した。ヒトにおいては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ている。

A. 研究目的

食物アレルギーはアナフィラキシーなど生命リスクを抱え、疾病負担は多大である。しかし有効な予防法、根治的治療法は確立されていない。我々は重症の鶏卵・牛乳アレルギーに対する経口免疫療法をわが国初のランダム化比較試験(RCT)で行い、その有効性を証明した(平成22-24年厚生労働科学研究;研究代表者 岩田力)が、一方で現状の経口免疫療法の限界(治療過程における副反応、脱感作到達は可能ながら耐性獲得は必ずしも容易でない)も明らかとした。そこで、より安全で有効な治療法を確立するため、本研究ではこの臨床試験に参加した児の長期経過を追って、予後とその予測因子の検討を進めるとともに、免疫調節物質併用による経口免疫療法および経皮免疫療法の開発に着手した。

B. 研究方法

1)平成22-24年に行った急速経口免疫療法の多施設共同ランダム化比較試験について、鶏卵につ

いては、維持2年、牛乳は維持1年後の状態を確認し、集計した。

2)乳酸菌 KW3110 株二重盲検プラセボ対照試験

経口負荷試験閾値10ml以下の牛乳アレルギー患者(5~15才)を対象に、牛乳の急速経口免疫療法の併用療法として、不活化乳酸菌 KW3110 またはプラセボを投与した。主要評価項目は維持量到達後2ヶ月での負荷試験閾値および1年後の除去後の負荷試験閾値とした。(図1)

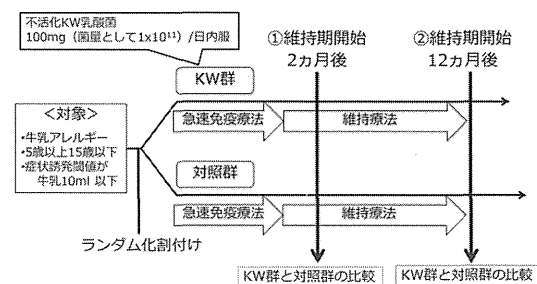


図1 KW3110株二重盲検プラセボ対照試験プロトコル

3) TGF-β 高含有食品の開発

サイトカインの1種である TGF-β は多様な作用をもつが、過剰な免疫反応を抑制、TGF-β 含有量が多い母乳を摂取した乳児にアレルギー疾患発症が少ないことが報告されている。そこで本研究では、TGF-β の免疫調節効果に期待して、牛乳の成分調整過程で得られる高濃度 TGF-β を含有する食品 (TGF 素材) をこれまでに確立した OIT に併用することで、より安全で高い治療効果が得られるかを検証する二重盲検プラセボ対照試験を開始した。

4) 「貼るワクチン」としての親水性ゲルパッチデバイスの開発

新規経皮送達デバイス=親水性ゲルパッチ (コスメディ製薬開発) に牛乳蛋白濃縮物 (脱脂・脱糖処理) を保持させた食物アレルギー経皮ワクチンを作成し (図 2)、ワクチンなどですでに用いられている手法を用いて牛乳蛋白濃縮物を滴下した親水性ゲルパッチを作成した。この親水性ゲルパッチの規格を外観、色調、匂い、溶出試験、粘着性、微生物学的品質において確認した。基礎検討として、マウスで親水性ゲルパッチを用いた経皮免疫療法を行い、皮下注またはアジュバント入りの腹腔内注射を行ったものと特異的 IgG 抗体価を比較した。ヒトへは経皮免疫療法として、健常皮膚に1日12時間、8週間貼付し、前後で負荷試験閾値を比較するオープン試験を開始した。

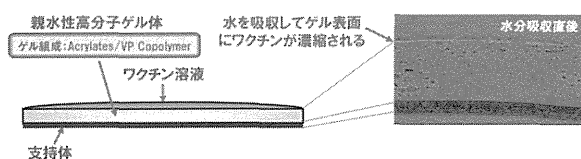


図2 親水性ゲルパッチ

C. 研究結果

1) 鶏卵経口免疫療法試験において、維持1年後に84%が鶏卵1個以上の摂取が可能であったが、2週間以上の完全除去後の経口負荷試験では53%に軽度または明らかな閾値の低下を認めた。今回、維持2年を経過した症例について、除去試験は行わず、現在の摂取状況を問診にて確認した。維持1年まで到達した42例の全例が2年後も維持療法を継続しており (脱落なし)、42例中16例 (38.1%) は加熱卵1個以上かつ、半熟卵を少量以上摂取しており、順調な経過であった。13例 (31.0%) は加熱卵1個以上摂取しているが、非加

熱卵は摂取していなかった。14例 (33.3%) は加熱卵少量に留まっている状態であった。維持1年の除去後負荷試験結果と維持2年における実際の摂取状況との関連をみると (表1)、維持1年での負荷試験で閾値低下がなくても、2年後の日常摂取は加熱卵少量になっている例がある一方、維持1年で明らかな閾値低下があっても維持2年での日常摂取は非加熱卵1個に達している例があった維持1年時点で非加熱卵を継続できず脱落として扱った症例においても、加熱卵は摂取できていた。

表1

| | | 2年後の摂取状況 | | | | 計 |
|---------------|--------------|----------|-------|-------|------|----|
| | | 非加熱卵 | 加熱卵1個 | 加熱卵少量 | 完全除去 | |
| 1年後の除去後負荷試験結果 | 完全除去後も閾値低下なし | 7 | 6 | 5 | 0 | 18 |
| | 軽度の閾値低下あり | 6 | 2 | 4 | 0 | 12 |
| | 明らかな閾値低下あり | 3 | 3 | 1 | 0 | 7 |
| | 脱落例 | 0 | 2 | 3 | 0 | 5 |
| 計 | | 16 | 13 | 13 | 0 | 42 |

いずれもエピネフリン使用など重大な副作用はなく、軽微な副作用で維持量を減量しても、その後は副作用なく、経過していた。

非加熱卵摂取群、加熱卵摂取群、微量摂取群、における特異的 IgE 抗体と活性化好塩基球試験の経過を検討したところ、特異的 IgE 抗体では経時変化に差はみられなかった。(図3) しかし、オボムコイドやオボムコイドメイン3刺激による活性化好塩基球試験では、微量摂取群よりも非加熱卵摂取群のほうが、より明瞭な低下傾向がみられた。(図4,5)

OM特異的IgE抗体の変化

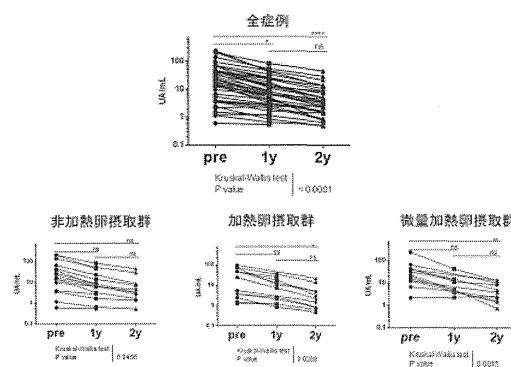


図3

OM刺激による活性化好塩基球試験

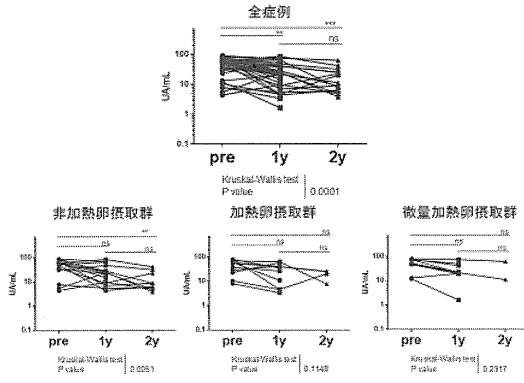


図 4

OM ドメイン3刺激による活性化好塩基球試験

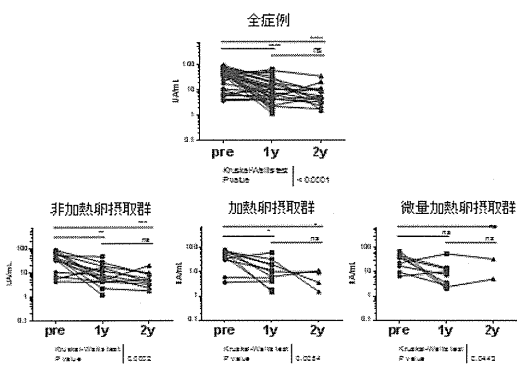


図 5

牛乳は、急速期は32例が終了し、維持量が50ml以上は28例(88%)、200mlに達したのは27例(84%)であった。維持量到達後、安静時の摂取では無症状であっても、摂取後の運動負荷を行ったところ、52%は何らかのアレルギー症状が誘発された。維持療法中に副反応で減量を余儀なくされ、200mlを維持できる例は2ヶ月までに64%、1年で45%に減少した。維持1年後の除去後負荷試験が終了した26名のうち、7例(27%)は閾値の低下が無かったが、12例(46%)は軽度の閾値低下、7例(27%)は明らかな閾値の低下がみられた。

2) 乳酸菌 KW3110 株二重盲検プラセボ対照試験

パイロット試験として9名の患者が登録された。3ヶ月後の負荷試験ではKW群、プラセボ群ともに閾値の有意な上昇がみられたが、主要評価項目である登録時と維持期開始後2ヵ月後の時点での症状誘発閾値の変化率、副次評価項目である維持量到達日数、急速期および維持期での症状出現日数、維持期開始12ヶ月後での症状誘発閾

値の変化率、制御性T細胞の比率などは、いずれも両群間で有意差を認めなかった。全例、KW3110株によると考えられる有害事象は認められなかった。(図6)

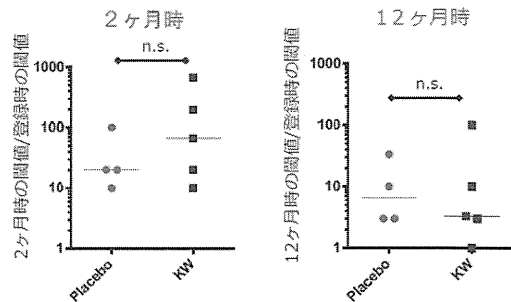


図 6 KW3110 株二重盲検プラセボ対照試験における閾値の変化

3) TGF-β 高含有食品の開発

牛乳には免疫調節作用を有する TGF-β が含まれるが、これを高濃度に精製した TGF-β 高含有食品をビーンスタークスノー株式会社との共同研究で開発した。通常の乳製品の約 1000 倍の TGF-β 1, β 2 を含有する素材を作成し、デキストリン等を添加して、プラセボとともに補助食品としての安全性を確認した。二重盲検プラセボ対照試験の参加者募集を開始し、症例登録を進めている。(図7)

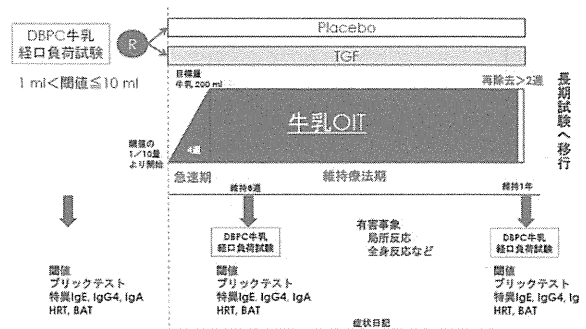


図 7 TGF-β 高含有食品併用牛乳 OIT 試験

4) 親水性ゲルパッチデバイスの開発

牛乳蛋白濃縮物(milk protein concentrate: MPC)に滅菌水を加えソニケーションにより溶解し、遠心分離してその上清をフィルターに通した。この溶液を親水性ゲルパッチに滴下、吸収保持させて、1mg/パッチ、0.1mg/パッチ製剤を作成した。外観、色調、匂い、溶出試験、粘着性、微生物学的品質は製品として規格内として適合することを確認した。マウスに MPC をゲルパッチによる経皮経路、皮下経路、アジュバント添加の腹腔内投与により、それぞれ1週間隔で5回免疫を行

い、最終免疫から1週間後に血清中の抗原特異的IgG抗体をELISA法により検出したところ、抗体産生能力としては、皮下注やアジュバント入りの腹腔内注射の方が高値であった。

臨床では、きわめて閾値の低い重症牛乳アレルギー患者を対象として、安全性と有効性を確認するオープン試験を開始した。(図8)

現在、5例中全例において、わずかながら閾値の上昇がみられているが、現在閾値の上昇が不十分な症例については、さらに貼付を継続し8週間毎に閾値の変化を検討し、貼付免疫療法の治療期間など基礎検討を行っている。(図9)

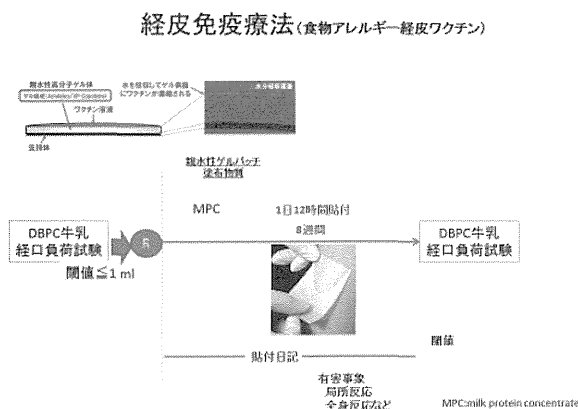


図8 牛乳経皮免疫療法オープン試験

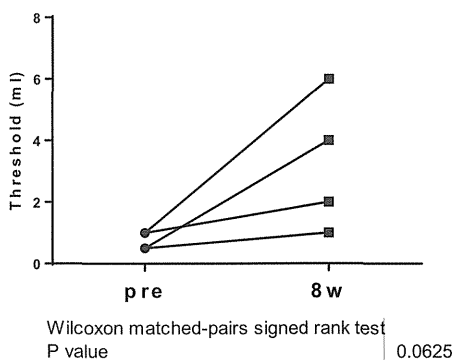


図9 牛乳ゲルパッチ貼付8週後の閾値の変化

D. 考察

多施設共同臨床試験の維持経過から、鶏卵については、維持2年の時点で67.5%が加熱卵1個以上の摂取ができていた。維持1年を経過してからは、日々の維持摂取については規定を設けておらず、加熱卵の少量摂取に留まっている症例の中には鶏卵の味が気に入らないために摂取量が多い症例が含まれること、維持1年から2年の間で完全除去に戻る症例はみられなかったことから、鶏卵の免疫療法は維持1年を過ぎれば摂取量の低

下がみられることはあっても危険性は減少すると考えられた。しかし、1年後の除去負荷試験結果と2年後の摂取状況は必ずしも一致せず、除去負荷試験は長期の予後を必ずしも予測しないと考えられた。一方牛乳に関しては、維持2ヶ月までに副反応により維持量の減量が必要となった症例が多く200mlを維持できるのが64%であった。維持1年後の除去後負荷試験の結果では閾値の低下がみられなかったのは27%にまで減少した。副反応への対応と、再び摂取を続けることによって維持量に戻すことは可能であっても真の耐性獲得には課題が残る。

そこで、Th1アジュバント効果がin vitro動物実験で示されており、ヒトでの安全性も報告されているKW乳酸菌3110株の摂取を牛乳の免疫療法に併用することで、より安全で有効性をめざした。しかし、試験を終了した9名の結果からは、安全性は証明されたが症状誘発閾値の変化率や維持期の副反応回数などに対する有効性は確認できなかった。安全性は確認することができたので、今後、投与方法の改良（舌下投与）、投与量の改良（増量）、投与期間の改良（長期）など新たな試験を行うための基礎となった。

一方、新たな臨床試験を開始したTGF-βはこれまでの母乳TGF-β濃度とアレルギー発症に関する疫学研究や動物への経口投与モデルにおいて食物アレルギー予防効果が証明されており、経口免疫療法の副反応軽減および耐性誘導促進に効果が期待できると考えられる。親水性ゲルパッチでは研究協力者がジフテリア・破傷風トキシイドワクチンの臨床試験で高いIgG産生誘導作用をすでに観察すると共に、動物モデルでIgE産生誘導が極めて低いことも確認しており、食物アレルギーに対する新規治療ワクチンとしてこれまでとは全く異なる治療法となり得る。

E. 結論

鶏卵、牛乳の経口免疫療法の成績から、食物アレルギーの新規免疫療法として実用化可能な3つの臨床試験を開始することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 藤澤隆夫. 食物アレルギーに対する経口アレルギー

- ン免疫療法の展望. アレルギーの臨床 2014;34:96.
- 2) 藤澤隆夫. アレルギーマーチ up to date 小児から成人まで 食物アレルギーとアレルギーマーチ. アレルギー 2013;62:1196.
 - 3) 杉本真弓, 長尾みづほ, 近藤真理, et al. 鶏卵アレルギー経口負荷試験結果を予測する因子について 病院とクリニックにおける負荷試験症例比較による解析. 日本小児アレルギー学会誌 2013;27:188-95.
 - 4) 藤澤隆夫 抗 IgE 抗体オマリズマブの食物アレルギー治療への応用 薬局 64(3), 2013
 - 5) 藤澤隆夫. 【小児食物アレルギー診療 UP DATE-診る前に確認したい最新知見-】 (5 章) 診断 食物アレルギーと食物不耐症. 小児科 2014;55:619-23.
 - 6) 藤澤隆夫. 【食物アレルギー～研究の最前線～】 序 食物アレルギー カオスから何が見えるのか? アレルギー・免疫 2014;21:895-7.
 - 7) 藤澤隆夫. 食物アレルギーの管理・診断、学校との連携、経口免疫療法、スキンケアについて 三重県小児科医会会報 2014; 93(4), 18-28
 - 8) 藤澤隆夫. 【食物アレルギー-その発症と寛解のメカニズム-】 免疫療法と寛解のメカニズム. アレルギーの臨床 2014;34:1063-7.
 - 9) Iwamoto S, Yonekawa T, Azuma E, Fujisawa T, Nagao M, Shimada E, Nakamura R, Teshima R, Ohishi K, Toyoda H, Komada Y. Anaphylactic transfusion reaction in homozygous haptoglobin deficiency detected by CD203c expression on basophils. *Pediatric Blood Cancer* 2014; 61: 1160-1161.
 - 10) 藤澤隆夫. 喘息の周辺疾患:食物アレルギー. アレルギー・免疫 2014; 21(4), 656-665
 - 11) 藤澤隆夫 抗 IgE 抗体オマリズマブの食物アレルギー治療への応用 薬局 64(3), 2013
2. 学会発表
- 1) 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日東京
 - 2) 村尾潮保, 東岡史, 有瀧薫, 杉本真弓, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 経口免疫療法維持期における母子アンケート調査. 第30回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2013年6月8-9日 筑波
 - 3) 近藤真理, 貝沼圭吾, 杉本真弓, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 成人の食物アレルギーに対する急速経口免疫療法. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013年5月11,12日 横浜 長門直香, 下条直樹, 藤澤隆夫, 岩田力. 牛乳に対する急速経口免疫療法の1年後経過. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013年5月11,12日 横浜
 - 4) 長門(伊藤)直香, 下条直樹, 藤澤隆夫, 岩田力. 牛乳に対する急速経口免疫療法の1年後経過. 第25回日本アレルギー学会学術春季臨床大会、第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013年5月11,12日 横浜
 - 5) Itoh-Nagato N, Fujisawa T, Shimojo N, Nagao M, Iwata T, Japan Oral Immunotherapy Group (J-OIT). High rate of desensitization and tolerance induction by rush oral immunotherapy for anaphylactic children with egg allergy: a randomized controlled trial. EAACI-WAO Congress 2013 22-26 June, Milan, Italy
 - 6) 長門(伊藤)直香. 食物アレルギーの免疫療法. 国際保健・感染・地域医療勉強会、2013年7月16日 津
 - 7) 徳田玲子, 長尾みづほ, 近藤真理, 貝沼圭吾, 藤澤隆夫. 食物アレルギー(疫学) 2013年三重県の幼稚園・保育園における食物アレルギー実態調査 2006年、2010年との比較. 第50回日本小児アレルギー学会 2013年10月19-20日 横浜
 - 8) 杉本真弓, 長尾みづほ, 近藤真理, et al. 経口免疫療法 食物アレルギー急速経口免疫療法の長期経過. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013年11月28-30日 東京
 - 9) 杉本真弓, 亀村典生, 鈴木宏一, et al. 経口免疫療法 高感度定量測定法による、急速経口免疫療法における抗原特異的免疫グロブリンの検討. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 10) 長門直香, 下条直樹, 藤澤隆夫, 岩田力, J-OIT 研究グループ. 経口免疫療法 食物アレルギーに対する急速経口免疫療法の予後予測は可能か? 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 11) 山下敦士, 平山淳也, 貝沼圭吾, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 経口免疫療法 急速経口免疫療法による脱感作誘導の可否を予測する因子の検討. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 12) 古屋かな恵, 山下敦士, 平山淳也, 貝沼圭吾, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. アラスタット 3gAllergy の食物経口負荷試験結果予測性能について. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 13) 徳田玲子, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. ピーナッツアレルギー経口急速減感作療法における好塩基球活性化マーカーCD203c 測定 抗原改良について. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014年5月9-11日 京都
 - 14) Itoh-Nagato N, Fujisawa T, Shimojo N, Nagao M, Iwata T. Can we predict success or failure of oral immunotherapy for food allergy before intervention? European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014 7-11 June, Copenhagen, Denmark
 - 15) Itoh-Nagato N, Fujisawa T, Shimojo N, Nagao M, Iwata T. High rate of desensitization and tolerance induction by rush oral immunotherapy for anaphylactic children with egg allergy: a randomized controlled study. EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress 2013.6.24, Milan
 - 16) Nagao M, Tokuda R, Sugimoto M, Kondo M, Kainuma K, Amano N, Chuang T, Burns DH, Fujisawa T, Prevalence of fruit allergy in general risk children in Japan. EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress 2013.6.24, Milan, Italy
 - 17) Takao Fujisawa Symposium ” Food allergies:opportunities and challenges from

clinical practice to patient management”
Clinical application of molecular diagnostics
in food allergy. European Academy of Allergy
and Clinical Immunology Congress 2012.
2012.6.18, Geneva, Switzerland

- 18) 古屋かな恵, 小林正美, 山下敦士, et al. 脳性麻痺を伴う経口摂取拒否から体重増加不良をきたした食物アレルギー児への栄養管理. 第 31 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2014 年 6 月 28-29 日 名古屋
- 19) 矢野有起, 長尾みづほ, 小林正美, et al. 食物アレルギー経口免疫療法による疾患特異的 QOL(保護者)の変化. 第 31 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2014 年 6 月 28-29 日 名古屋
- 20) 山下敦士, 平山淳也, 貝沼圭吾, 長尾みづほ, 高橋純哉, 藤澤隆夫. 体重増加不良を伴った食物アレルギーの乳児例. 第 261 回日本小児科学会東海地方会 2014 年 5 月 18 日
- 21) 長門直香, 下条直樹, 藤澤隆夫, 岩田力, J-OIT 研究グループ. 経口免疫療法 経口免疫療法における抗原特異的 IgE、IgG4 抗体の抗原結合活性の変化. 第 51 回日本小児アレルギー学会 2014 年 11 月 8-9 日 四日市
- 22) 徳田玲子, 長尾みづほ, 森田栄伸, 松田幹, 藤澤隆夫. 経口免疫療法 小麦アレルギー経口急速減感作療法における好塩基球活性化マーカー CD203c 測定による抗原反応性の変化解析. 第 51 回日本小児アレルギー学会 2014 年 11 月 8-9 日 四日市
- 23) 古屋かな恵, 山下敦士, 平山淳也, 貝沼圭吾, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 食物アレルギー 鶏卵アレルギー児におけるアラスタット 3gAllergy と ImmunoCAP の経口負荷試験結果予測性能 プロスペクティブスタディ“IPAD3g”. 第 51 回日本小児アレルギー学会 2014 年 11 月 8-9 日 四日市
- 24) 平山淳也, 長尾みづほ, 伊藤直香, 藤澤隆夫, 下条直樹, 岩田力. 鶏卵アレルギーの急速免疫療法多施設共同研究 維持 2 年目の経過. 第 51 回日本小児アレルギー学会 2014 年 11 月 8-9 日 四日市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

III. 研究成果の刊行物

厚生労働科学研究班による

食物アレルギーの診療の手引き2014

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)

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

「食物アレルギーの診療の手引き2014」検討委員会

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

〈小児科〉

赤澤 晃 東京都立小児総合医療センター アレルギー科
伊藤 浩明 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科
伊藤 節子 同志社女子大学 生活科学部 食物栄養科学科
今井 孝成 昭和大学医学部小児科学講座
宇理須 厚雄 藤田保健衛生大学医学部
近藤 直実 平成医療短期大学
藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院

〈耳鼻咽喉科〉

大久保 公裕 日本医科大学大学院医学研究科 頭頸部感覚器科学分野

〈内科〉

中村 陽一 横浜市立みなと赤十字病院 アレルギーセンター
福富 友馬 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室
山口 正雄 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

〈皮膚科〉

相原 道子 横浜市立大学大学院 医学研究科 環境免疫病態皮膚科学
古江 増隆 九州大学大学院 医学研究院 皮膚科

作成協力者

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
杉崎 千鶴子 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
林 典子 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター

本手引きは我が国の小児から成人までの食物アレルギーの診断・治療のレベルの向上と、食物アレルギー患者の生活の質の改善を図るために一般医向けに作成した。

本手引きは食物アレルギーの診断・治療の基本を示すものであり、個々の治療法の詳細を示すものではない。

本ガイドライン作成における開示すべき利益相反(COI)関係にある企業などはない。

Copyright©2014「食物アレルギーの診療の手引き2014」検討委員会. All rights reserved
無断転載・掲載を禁ず。

総論

定義

食物アレルギーとは、「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」をいう。 食物アレルギー診療ガイドライン2012

食中毒、毒性食物による反応、ヒスタミン中毒、食物不耐症(仮性アレルギー)、酵素異常症などは含まない。

臨床型分類

| 臨床型 | 発症年齢 | 頻度の高い食物 | 耐性獲得(寛解) | アナフィラキシーショックの可能性 | 食物アレルギーの機序 | |
|-----------------------------|--------------------------|--|--|------------------|------------|--------|
| 新生児・乳児消化管アレルギー | 新生児期 乳児期 | 牛乳(乳児用調製粉乳) | 多くは寛解 | (±) | 主に非IgE依存性 | |
| 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎 | 乳児期 | 鶏卵、牛乳、小麦、大豆など | 多くは寛解 | (+) | 主にIgE依存性 | |
| 即時型症状 (じんましん、アナフィラキシーなど) | 乳児期～ 成人期 | 乳児～幼児： 鶏卵、牛乳、小麦、 そば、魚類、ピーナッツなど 学童～成人： 甲殻類、魚類、小麦、 果物類、そば、 ピーナッツなど | 鶏卵、牛乳、 小麦、大豆 などは 寛解しやすい その他は 寛解しにくい | (++) | IgE依存性 | |
| 特殊型 | 食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA) | 学童期～ 成人期 | 小麦、エビ、カニなど | 寛解しにくい | (+++) | IgE依存性 |
| | 口腔アレルギー症候群(OAS) | 幼児期～ 成人期 | 果物・野菜など | 寛解しにくい | (±) | IgE依存性 |

新生児・乳児消化管アレルギー

主に非IgE依存性(細胞依存性)の機序により新生児・乳児に嘔吐や血便、下痢などの消化器症状を引き起こす。

食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎

乳児アトピー性皮膚炎において認められる食物アレルギー。湿疹の増悪に関与している場合や、原因食物の摂取によって即時型症状を合併することもある。慢性の下痢などの消化器症状、低タンパク血症や電解質異常を合併する例もある。ただし、全ての乳児アトピー性皮膚炎に食物が関与しているわけではない。

即時型症状

原因食物摂取後、通常2時間以内に出現するアレルギー反応による症状を示すことが多い。

用語解説

耐性獲得(寛解)

成長に伴う消化管機能と免疫学的機能の成熟により、食物アレルギー症状を呈さなくなること。

食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA : Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis)

原因食物を摂取後、運動を行ったときにアナフィラキシーを起こす疾患。FEIAnと表記される場合もある。

- 1) 原因食物摂取から2時間(可能なら4時間)運動は控える。
- 2) 原因食物を摂らなければ運動は可能である(必ずしも運動を全面禁止にする必要はない)。
- 3) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)や食品添加物(サリチル酸製剤)、アルコール飲料や入浴で症状が増強する。
- 4) 小麦加水分解物含有石鹼「茶のしずく」を使用したことにより発症する小麦アレルギー(小麦依存性運動誘発アナフィラキシー)の健康被害が多数報告されている。

口腔アレルギー症候群 (OAS : Oral Allergy Syndrome)

口唇・口腔粘膜における果物・野菜等によるIgE抗体を介した接触じんましんで、摂取後5分以内に症状を認めることが多い。

- 1) 花粉症に合併することが多く、カバノキ科ハンノキ属(ハンノキ)・カバノキ属(シラカンバ)はバラ科果物(リンゴ、モモ、サクランボなど)、イネ科とブタクサはウリ科果物(メロン、スイカなど)、ヨモギはセリ科野菜(セロリ、ニンジンなど)と交差反応しやすい(pollen-associated food allergy syndrome)。
- 2) ラテックスアレルギーではアボカド、クリ、バナナなどと交差反応して、アナフィラキシーを誘発する場合がある(latex-fruit syndrome)。

食物アレルギーにより引き起こされる症状

| | | |
|-------|--------------------------|----------------------------|
| 皮膚症状 | 痒痒感、じんましん、血管性浮腫、発赤、湿疹 | |
| 粘膜症状 | 眼症状 | 結膜充血・浮腫、痒痒感、流涙、眼瞼浮腫 |
| | 鼻症状 | くしゃみ、鼻汁、鼻閉 |
| | 口腔咽頭症状 | 口腔・口唇・舌の違和感・腫脹、咽頭の痒み・イガイガ感 |
| 消化器症状 | 腹痛、悪心、嘔吐、下痢、血便 | |
| 呼吸器症状 | 喉頭絞扼感、喉頭浮腫、嘔声、咳嗽、喘鳴、呼吸困難 | |
| 全身性症状 | アナフィラキシー | 多臓器の症状 |
| | アナフィラキシーショック | 頻脈、虚脱状態(ぐったり)、意識障害、血圧低下 |

疫学

有症率

わが国における食物アレルギー有症率調査は諸家の報告より、乳児が約10%、3歳児が約5%¹⁾、保育所児が5.1%²⁾、学童以降が1.3~4.5%³⁾⁴⁾とされている。全年齢を通して、わが国では推定1-2%程度の有症率であると考えられる。欧米では、フランスで3-5%⁵⁾、アメリカで3.5-4%⁶⁾、3歳の6%⁷⁾に既往があるとする報告がある。

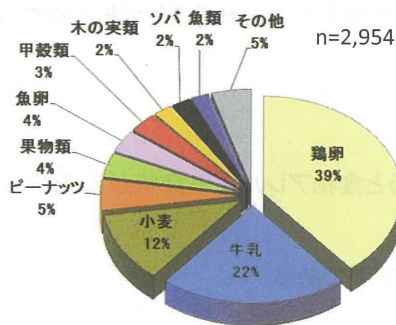
1) Ebisawa M, et al. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: AB215.
 2) 野田龍哉. 食物アレルギー研究会誌 2010; 10: 5-9.
 3) 今井孝成. 日本小児科学会雑誌 2005; 109: 1117-22.
 4) 日本学校保健会 平成25年度学校生活における健康管理に関する調査 事業報告書 2014
 5) Kanny G, et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 133-40.
 6) Munoz-Furlong A, et al. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: S100.
 7) Bock SA. Pediatrics, 1987; 79: 683-8.

即時型食物アレルギーの疫学

平成23年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査結果

[調査対象]食物摂食後60分以内に何らかの症状が出現し、かつ医療機関を受診した患者

《全年齢における原因食物》

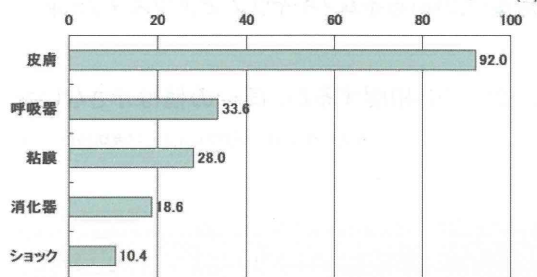


《年齢別原因食物》

n=2,954

| | 0歳 (1,009) | 1歳 (600) | 2,3歳 (489) | 4-6歳 (376) | 7-19歳 (329) | ≥20歳 (151) |
|---|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|
| 1 | 鶏卵 56.5% | 鶏卵 43.7% | 鶏卵 29.0% | 鶏卵 33.0% | 鶏卵 15.8% | 小麦 36.4% |
| 2 | 牛乳 25.6% | 牛乳 21.3% | 牛乳 25.6% | 牛乳 22.9% | 牛乳 12.8% | 甲殻類 13.9% |
| 3 | 小麦 13.1% | 小麦 7.8% | 小麦 10.0% | ピーナッツ 11.4% | 甲殻類 12.2% | 魚類 11.3% |
| 4 | | 魚卵 7.3% | 魚卵 7.6% | 小麦 7.7% | ピーナッツ 11.9% | 果物類 7.9% |
| 5 | | ピーナッツ 4.5% | ピーナッツ 7.0% | 果物類 5.6% | 小麦 10.6% | ソバ 6.0% |

《症状》



《年齢別新規発症例》

n=1,706

| | 0歳 (884) | 1歳 (317) | 2,3歳 (173) | 4-6歳 (109) | 7-19歳 (123) | ≥20歳 (100) |
|---|----------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| 1 | 鶏卵 57.6% | 鶏卵 39.1% | 魚卵 20.2% | 果物 16.5% | 甲殻類 17.1% | 小麦 38.0% |
| 2 | 牛乳 24.3% | 魚卵 11.0% | 鶏卵 13.9% | 鶏卵 15.6% | 果物 13.0% | 魚類 13.0% |
| 3 | 小麦 12.7% | 牛乳 10.1% | ピーナッツ 11.6% | ピーナッツ 11.0% | 鶏卵 10.0% | 甲殻類 10.0% |
| 4 | | ピーナッツ 7.9% | 木の実類 11.0% | ソバ 9.2% | 小麦 9.8% | 果物類 7.0% |
| 5 | | 果物類 6.0% | 果物類 8.7% | ソバ 魚卵 9.2% | 魚卵 8.1% | |

(無断転載禁)

その他重要事項

- 乳児の食物アレルギーの多くはアトピー性皮膚炎を合併する。「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2012(日本アレルギー学会)」に則したスキンケアや薬物療法を行っても症状が改善しない場合、食物アレルギーの関与の有無を検討する。
- 乳児・幼児早期の即時型食物アレルギーの主な原因である鶏卵、乳製品、小麦は、その後加齢とともに耐性を獲得する(3歳までに50%、学童まで80~90%)。 池松かおり 他. アレルギー 2006; 55: 533-41.
- 学童から成人で新規発症する即時型の原因食物は甲殻類、小麦、果物、魚類、ソバ、ピーナッツが多く、耐性獲得の可能性は乳児期発症に比べて低い。
- 魚類アレルギーと間違いやすいアレルゲンとしてアニサキス、小麦アレルギーと間違いやすい病態としてダニの経口摂取によるアナフィラキシー(oral mite anaphylaxis)などがあり注意を要する。

診 断

問診など

問診上のポイント

- 疑われる原因食物、摂取時の症状と時間経過、発症年齢、乳児期の栄養方法、食習慣、環境因子、既往歴、アレルギー性疾患の家族歴、服薬状況(成人における β 遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs))、運動との関連など
- 食物日誌を活用して症状と食物の因果関係を観察

各種検査の特徴と適応

一般血液検査

- 1) 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎の経過中や除去食物の多い患者に、末梢血好酸球数の増加、鉄欠乏性貧血、肝機能障害、低蛋白血症、電解質異常がみられることがあるので、必要に応じて一般検査を行う。

血中抗原特異的IgE抗体検査

- 1) 血中抗原特異的IgE抗体陽性(=感作されていることを示す)と食物アレルギー症状が出現することとは必ずしも一致しないことを念頭におくべきである。
- 2) 食物-食物、食物-環境抗原間での交差抗原性の理解が重要である。
例) 甲殻類-軟体類、花粉-果物
- 3) 血中抗原特異的IgE抗体の測定として本邦では主に半定量性のあるイムノキャップ[®]とアラスタット3g Allergy[®]が行われている。
- 4) アラスタット3g Allergy[®]によるIgE抗体価はイムノキャップ[®]のものと関連するが、同一の値は示さないため単純に換算できない。

長尾みづほ, 日本小児アレルギー学会誌2013; 27: 170.

血中抗原特異的IgGとIgG4抗体検査に関する注意点

- 1) IgG (IgG4)抗体は臨床症状のない多くの患者で検出され、対照研究に基づいた診断的価値は報告されていない。
Stapel SO, et al. Allergy 2008; 63: 793-6.
- 2) 血清IgG4抗体価測定は特異抗体の存在を確認するだけであり、食物アレルギーの診断はできない。
Bock SA, et al. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1410.

? 用語解説

イムノキャップ[®]

抗原特異的IgE抗体を測定する方法の一つでセルロースのスポンジにアレルゲンを吸着させる方法。プロバビリティー(症状誘発の可能性)はイムノキャップ[®]に基づく場合が多い。

アラスタット3g Allergy[®]

抗原特異的IgE抗体を測定する方法の一つで液相にあるストレプトアビジン結合ビーズにアレルゲンを吸着させる方法。

アレルゲンコンポーネント

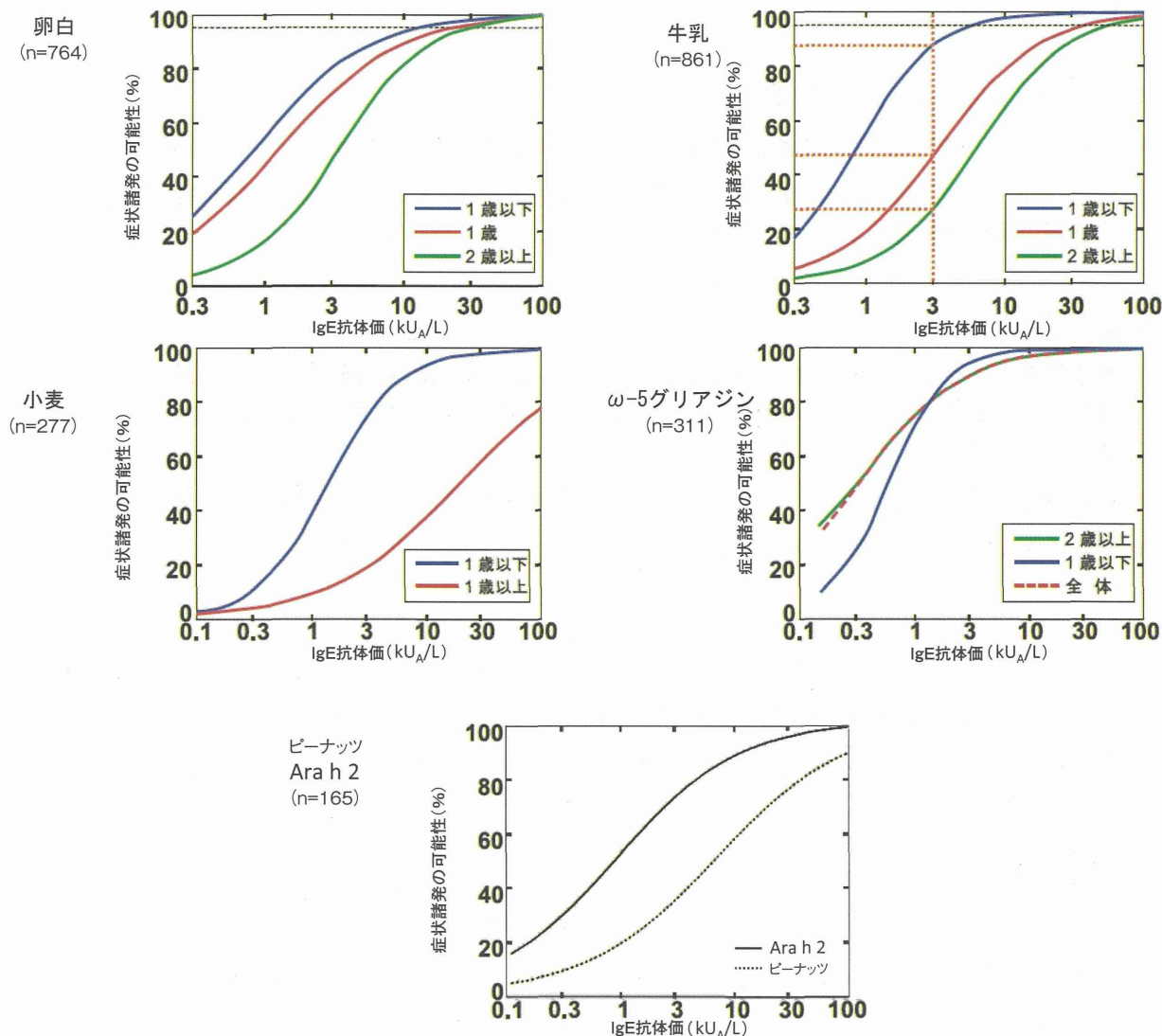
アレルゲンを構成する個々のタンパク質成分。

5) 我が国におけるイムノキャップ®によるIgE抗体価(卵白、牛乳、小麦・ ω -5グリアジン、大豆)による食物経口負荷試験のプロバビリティー(症状誘発の可能性)が報告されている。卵白と牛乳と小麦のイムノキャップ®によるIgE抗体価に基づいた食物アレルギーの診断の陽性的中率は低年齢ほど高い。

6) アレルゲンのコンポーネントに対するIgE抗体価(オボムコイド、 ω -5グリアジン、Ara h 2など)を用いることで食物アレルギーの診断精度は高くなる。

Komata T, et al. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1272-4.
 Komata T, et al. Allergol Int 2009; 58: 599-603.
 Ebisawa M. Int Arch Allergy Immunol 2012; 158: 71.
 Ebisawa M. J Allergy Clin Immunol in Pract 2015; 3: 131-2.

プロバビリティーカーブ
 (イムノキャップ®値と症状誘発の可能性)



プロバビリティーカーブの読み方

牛乳のIgE抗体価 3.0kU_A/Lの場合、症状を誘発する可能性は1歳未満の児では約90%、1歳児では約50%、2歳以上の児では約30%である。しかしあくまでも確率論であることに留意する。