

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：82710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00899

研究課題名(和文) 標準化定型負荷食を用いた段階的食物経口負荷試験方法の確立に関する研究

研究課題名(英文) Stepwise oral food challenge using standardized challenge foods.

研究代表者

柳田 紀之 (YANAGIDA, NORIYUKI)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・小児科・医長

研究者番号：40436150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：研究目的：標準化されたより安全な負荷試験方法の確立および多施設での負荷試験結果の解析による陽性、重症反応に対するリスク因子の解明

成果(1)鶏卵、牛乳負荷試験の多施設の検討：標準的な負荷食品を用いた負荷試験の安全性を明らかにでき、論文化を通じて重症反応のリスク因子等、様々なエビデンスを明らかにできた。

成果(2)負荷食の標準化と応用：負荷食の標準化に関して、2019年から医療機関向けに発売が開始された(たまこな、神戸)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は粉末状の容易に準備可能な定型負荷食を用いた標準化された負荷試験方法を用い、多施設で負荷試験を行なった結果を検討した。

この研究により、標準化されたより安全な負荷試験方法の確立することができ、多施設での負荷試験結果から陽性、重症反応に対するリスク因子を明らかにできた。

本研究で用いた標準的負荷試験食は医療機関向けに発売が開始された。本研究成果を踏まえて、小児アレルギー学会研究助成により、新規の他施設研究を開始することができた。

研究成果の概要(英文)：Research objectives: (1) Establishment of a standardized and safer oral food challenge method and (2) Analysis of multicenter oral food challenge results to elucidate risk factors for positive and severe reactions.

Outcome (1) Multicenter study of egg and milk oral food challenges: We were able to clarify the safety of oral food challenges using standard challenge foods, and we were able to clarify various evidence, such as risk factors for severe reactions, through publication.

Outcome (2) Standardization and application of challenge foods: regarding the standardization of challenge foods, commercial products were launched for medical institutions since 2019 (Tamakona, Kobe).

研究分野：食物アレルギー

キーワード：アレルギー 食物アレルギー 食物経口負荷試験 小児

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

背景(1) 定型負荷食の作成方法の確立

食物アレルギーの診断および治療方針の決定において食物経口負荷試験(以下負荷試験)がゴールドスタンダードとされるが、負荷試験食の準備は抗原性を一定に保つ必要性や準備の煩雑さを伴う。鶏卵アレルギーの頻度は最多で、牛乳アレルギーが2番目に多い。加熱鶏卵および加熱牛乳は加熱等の条件を一定にするのが難しい。

2000年頃からキューピー社が作成した粉末状の負荷試験食が使用され、負荷試験の保険収載につながったが、2013年以降、製造は中止され、全国的に流通している定型負荷試験食はなく、強く望まれていた。

背景(2) 標準化された負荷試験方法の確立

負荷試験では、症状が誘発されることがあるため、安全性に十分な配慮が必要である。摂取後長時間経ってから症状が出ることもあり、より安全な方法の確立が望まれていた。

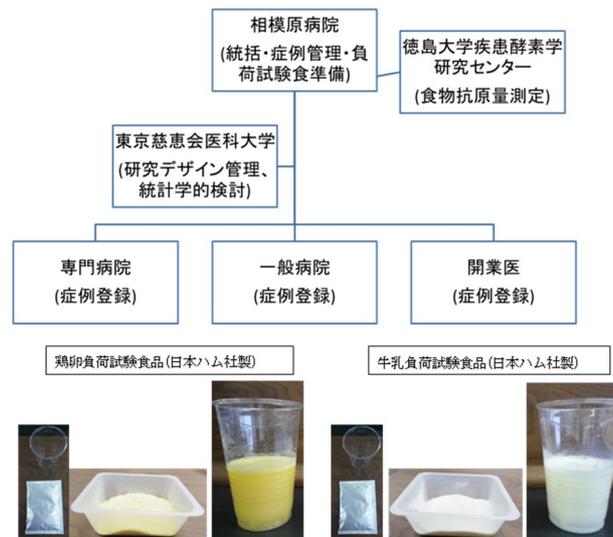
背景(3) 多施設での負荷試験結果の検討

申請者らは少量を目標量とした負荷試験に関して特異的IgE値が陽性のリスク因子であることを報告していたが、統一した負荷試験方法での多施設での検討が望まれていた。

2. 研究の目的

本研究では粉末状の容易に準備可能な定型負荷食を用いた標準化された負荷試験方法を用い、多施設で負荷試験を行なった結果を検討し、標準化されたより安全な負荷試験方法の確立および多施設での負荷試験結果から陽性、重症反応に対するリスク因子を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法



(対象)微量での即時歴の既往がない初回の鶏卵および牛乳負荷試験を行なう患者

(目標症例数)鶏卵 800 例 牛乳 200 例

(主要評価項目)負荷試験陽性率および誘発症状

(負荷試験方法) アナフィラキシーガイドラインの重症度を用い、評価項目、治療方法など統一した方法で行なう。初回負荷試験は鶏卵 1/32 個相当を単回投与とする。陰性であれば後日 1/8 個相当、1/2 個相当と順番に負荷試験を行なう。牛乳に関しては初回負荷試験を総量 1.5ml 相当とする。陰性であれば 6ml 相当、25ml 相当と順番に負荷試験を行なう。全て単回投与とする。(専門病院 4 施設・一般病院 7 施設・開業医 5 施設)

症例登録施設は相模原病院と協力関係にある医療機関で、すでに負荷試験を行っており、速やかに共通の方法で研究を行なうことができた。

原則として日本ハム社製鶏卵負荷試験用粉末(1包鶏卵 1/8 個相当 1包牛乳 6ml 相当)を水に溶解し、ジュースとして使用した。

下記の順番にステップ毎に負荷試験をすすめた。



(3) 栄養指導方法

右記(鶏卵 1/8 個相当の栄養指導の例)のとおり、標準化された方法で栄養指導を行ない、統一された調査用紙を用い、自宅で摂取した結果を記録した。

加工食品に含まれる卵の量は、同じ食品でも食品メーカーや商品のブランドごとに異なります。下記に示す「食べられる量」はあくまでも目安です。初めは少量から試しましょう。

食品	食べられる量	参考：食品中の卵の量
ロールパン・クロワッサン	2個まで	2～3g程度／1個
インスタントラーメン(麺のみ)	1玉まで	2～5g程度／1玉
ウィンナー(加熱)	2本まで	3g程度／1本20g
ベーコン(加熱)	2枚まで	2～3g程度／1枚(20g)
ハム(加熱)	2枚まで	3g程度／1枚(10g)
ちくわ	2本まで	3g程度／1本(30g)
天ぷら、フライの衣	1個まで	5g程度／コロケ1個
ビスケット	2～3枚まで	2～3g程度／1枚(10g)
ドーナツ	1/2個まで	12g程度／1個
うずらの卵	1/2個まで	10g程度／1個

4. 研究成果

本研究により、開業医から専門病院まで多くの施設で実施可能な負荷試験方法を確立できた。今後、食物アレルギー診療において負荷試験を実施できる施設の増加に寄与できる可能性が示された。

- (1) 研究内容の公表：少量を目標量とした負荷試験の有用性を多数論文化した。
- (2) 負荷食の標準化と応用：負荷食の標準化に関して、2019 年秋から医療機関向けに発売が開始された(たまこな、神戸)。
- (3) 本研究結果を生かした新規研究：小児アレルギー学会の支援研究として負荷試験の標準化に向けて、多施設研究を開始した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yanagida Noriyuki, Sato Sakura, Takahashi Kyohei, Ohtani Kiyotaka, Emura Shigehito, Shibukawa Yasuko, Murano Akiko, Komata Takatsugu, Ishida Wako, Fujita Hidetoshi, Asaumi Tomoyuki, Nagakura Ken-ichi, Ogura Kiyotake, Ebisawa Motohiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Stepwise single-dose oral egg challenge: a multicenter prospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 716 ~ 718.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2018.11.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagida Noriyuki, Sato Sakura, Nagakura Ken-ichi, Asaumi Tomoyuki, Ebisawa Motohiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Oral food challenge using different target doses and time intervals between doses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 222 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ACI.0000000000000444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagida Noriyuki, Sato Sakura, Maruyama Nobuyuki, Takahashi Kyohei, Nagakura Ken-ichi, Ogura Kiyotake, Asaumi Tomoyuki, Ebisawa Motohiro	4. 巻 176
2. 論文標題 Specific IgE for Fag e 3 Predicts Oral Buckwheat Food Challenge Test Results and Anaphylaxis: A Pilot Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Archives of Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 8 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000487135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagida Noriyuki, Sato Sakura, Takahashi Kyohei, Nagakura Ken-ichi, Asaumi Tomoyuki, Ogura Kiyotake, Ebisawa Motohiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Increasing specific immunoglobulin E levels correlate with the risk of anaphylaxis during an oral food challenge	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 417 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pai.12896	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagida Noriyuki, Sato Sakura, Nagakura Ken-ichi, Asami Tomoyuki, Ebisawa Motohiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Oral food challenge using different target doses and time intervals between doses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ACI.0000000000000444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagida Noriyuki, Minoura Takanori, Kitaoka Setsuko, Ebisawa Motohiro	4. 巻 6
2. 論文標題 A three-level stepwise oral food challenge for egg, milk, and wheat allergy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 658 ~ 660.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2017.06.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagida Noriyuki, Sato Sakura, Asami Tomoyuki, Ogura Kiyotake, Ebisawa Motohiro	4. 巻 172
2. 論文標題 Risk Factors for Severe Reactions during Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenges	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Archives of Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 173 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000458724	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ynagida Noriyuki, Sato Sakura, Takahashi Kyohei, Nagakura Ken-ichi, Asami Tomoyuki, Ogura Kiyotake, Ebisawa Motohiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Increasing specific immunoglobulin E levels correlate with the risk of anaphylaxis during an oral food challenge	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pai.12896	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagida N., Sato S., Asami T., Ogura K., Borres M. P., Ebisawa M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Safety and feasibility of heated egg yolk challenge for children with egg allergies.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatr Allergy Immunol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pai.12705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yanagida N., Sato S., Asami T., Ogura K., Ebisawa M.	4. 巻 172
2. 論文標題 Risk Factors for Severe Reactions during Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenges.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol.	6. 最初と最後の頁 173-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000458724	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagida N., Sato S., Takahashi K., Nagakura K. I., Ogura K., Asami T., Ebisawa M.	4. 巻 172
2. 論文標題 Reactions of Buckwheat-Hypersensitive Patients during Oral Food Challenge Are Rare, but Often Anaphylactic.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol.	6. 最初と最後の頁 116-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000456008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 柳田 紀之, 箕浦 貴則, 貴田岡 節子	4. 巻 71
2. 論文標題 小児食物アレルギーに対する魚介類同日複数品目の食物経口負荷試験	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医療	6. 最初と最後の頁 5-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 糸永 宇慧(国立病院機構相模原病院 小児科), 浅海 智之, 房安 直子, 西野 誠, 高橋 亨平, 竹井 真理, 永倉 顕一, 小倉 聖剛, 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏
2. 発表標題 鶏卵の食物経口負荷試験の分割方法の検討
3. 学会等名 日本小児アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水戸守 真寿(国立病院機構相模原病院 小児科), 西野 誠, 高橋 亨平, 永倉 顕一, 浅海 智之, 小倉 聖剛, 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏
2. 発表標題 加熱全卵粉末(加熱鶏卵1/32個相当)経口負荷試験による患者の層別化
3. 学会等名 日本小児アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏
2. 発表標題 食物アレルギーガイドライン2016改訂に関する最新情報 食物経口負荷試験の変更点
3. 学会等名 第53回日本小児アレルギー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 堀口 悠人, 永倉 顕一, 柳田 紀之, 房安 直子, 江尻 勇樹, 谷口 裕章, 竹井 真理, 山本 幹太, 西野 誠, 高橋 亨平, 浅海 智之, 小倉 聖剛, 真部 哲治, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏
2. 発表標題 牛乳25ml相当の加熱牛乳粉末負荷試験の検討
3. 学会等名 第53回日本小児アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 牧田 英士, 浅海 智之, 房安 直子, 江尻 勇樹, 谷口 裕章, 竹井 真理, 山本 幹太, 西野 誠, 高橋 亨平, 永倉 顕一, 小倉 聖剛, 真部 哲治, 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏
2. 発表標題 加熱全卵1/8個摂取可能な児が1/2個へ増量できる条件の検討
3. 学会等名 第53回日本小児アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高橋 亨平, 柳田 紀之, 浅海 智之, 永倉 顕一, 真部 哲治, 小倉 聖剛, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏
2. 発表標題 鶏卵経口負荷試験陽性例におけるステロイド内服の効果
3. 学会等名 第53回日本小児アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 房安 直子, 浅海 智之, 江尻 勇樹, 谷口 裕章, 竹井 真理, 山本 幹太, 西野 誠, 高橋 亨平, 永倉 顕一, 小倉 聖剛, 真部 哲治, 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏
2. 発表標題 ピーナッツの即時歴の存在は食物経口負荷試験での症状誘発の可能性を高くする
3. 学会等名 第53回日本小児アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	海老澤 元宏 (Ebisawa Motohiro) (30338876)	独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・アレルギー性疾患研究部・部長 (82710)	

