

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：82729

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K14048

研究課題名（和文）複数アレルギー含有食品を使った経口免疫療法の安全性と有効性

研究課題名（英文）Safety and efficacy of oral immunotherapy with multiple allergen-containing foods

研究代表者

藤田 真弓（Fujita, Mayumi）

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター（臨床研究所）・臨床研究所・医師

研究者番号：30835385

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：鶏卵と牛乳の食物アレルギー患者に対して、複数の食材が含まれる加工品（アンパンマンミニスナック：フジパン製）を用いた経口負荷試験と経口免疫療法を実施し、従来の卵や牛乳そのものを用いた経口免疫療法と比較して、安全かつ効果的に免疫寛容を誘導することができるかを評価した。従来の方法と比べ、加工品による経口負荷試験は陽性率が有意に低かった。また加工品による経口免疫療法は従来の方法と比較したところ、寛解率や寛解期間に有意な差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加工品による経口負荷試験は従来の方法よりも安全に行うことができ、加工品による経口免疫療法は従来の方法と比べても寛解率や寛解期間に差を認めなかった。そのため、従来のアレルギー食材そのものでの治療方法の導入が困難な食物アレルギー患者において、加工品での治療は安全に導入することができ、食物アレルギーの治療方法の1つの選択肢になる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We conducted an oral food challenge test and oral immunotherapy using a processed product containing multiple ingredients (Anpanman mini snacks: made by Fujipan) for patients with food allergy of egg and cow's milk, and evaluated whether it could induce immune tolerance more safely and effectively than conventional oral immunotherapy of eggs or milk. Compared to the conventional method, the positive rate of the oral challenge test with processed products was significantly lower. In addition, oral immunotherapy with processed products showed no significant difference in remission rate or duration of remission compared to the conventional method.

研究分野：アレルギー

キーワード：食物アレルギー 経口免疫療法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

### 【1】食物アレルギー患者の現状

食物アレルギー患者は原因アレルゲンを摂取しない除去食を続け、自然寛解を期待することが唯一の対応であった。多品目に食物アレルギーがある小児は、加工品を含む多くの食品を摂取することができず、日常生活での負担は非常に大きいものとなる。「食物アレルギー児と非食物アレルギー児の食生活のQOL (Quality of Life) 比較調査」(林典子ら、日本小児アレルギー学会誌, 23(5):643-650, 2009)によれば、日常生活において「外食が制約される」と感じているのは、1品目のアレルギーがある場合に46.9%、3品目の場合には76.3%の家族であった。複数品目のアレルギーにより、日常生活での負担は増大してしまう。

### 【2】経口免疫療法とその問題点

近年、「Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children.」Burks AW et al. N Engl J Med, 136(4):1131-1133.2015などで、原因食物を摂取して寛解を獲得する経口免疫療法の有用性が数多く報告されている。食物アレルギー患者にとって、経口免疫療法は非常に有益な治療法である。しかし、複数の原因食物がある場合、食材を個別に摂取する必要があり、それによって治療期間が長引き、食材の準備や調理が患者及びその家族にとっての負担となる。

### 【3】経口免疫療法の安全性を高めるための試み

経口免疫療法はアレルゲンを摂取することで、治療中にアレルギー症状が頻繁に誘発されることから、これまで安全性を高めるために様々な検討が行われてきた。

#### 急速法と緩徐法

経口免疫療法は目標量を目指して摂取量を増やす方法である。増量方法として入院管理下で急激に増量する「急速法」と自宅でゆっくりと増量する「緩徐法」がある。緩徐法は長期間かけてゆっくりと増量するため、症状誘発頻度を急速法と比べて減少させることができる。

#### 低容量免疫療法と加熱処理

摂取量を減量した低容量経口免疫療法(A Single-Center, Case-Control Study of Low-Dose-Induction Oral Immunotherapy with Cow's Milk, Int. Arch. Allergy Immunol. 168,131-7.2015)、加熱処理をしたマフィンを摂取する経口免疫療法 (Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. J Allergy Clin Immunol 128(1):125-131.2011) で安全性と有効性が報告されている。申請者らは、加熱処理した加工品としてパンを選定し、予備的な検討において、食物アレルギー患者に対する少量摂取の安全性を確認している。

## 2. 研究の目的

多品目の食物アレルギー患者に対して、複数の食材が含まれる加工品(アンパンマンミニスナック®:フジパン製)を用いた経口免疫療法を実施し、従来の経口免疫療法と比較して、安全かつ効果的に免疫寛容を誘導することができるかを評価し、食物アレルギー患者の生活の質向上を図るための方法を確立することを目的とする。

## 3. 研究の方法

複数アレルゲンを含む加工品を使用した経口免疫療法の安全性と有効性について以下の方法で評価した。

### 【1】アンパンマンミニスナック®含有の鶏卵・牛乳・小麦のアレルゲン量の測定

## 【2】アンパンマンミニスナック®を用いた経口負荷試験

### 鶏卵・牛乳アレルギー患者に対する経口負荷試験の安全性

2018年4月から2021年3月までの期間において、鶏卵及び牛乳の食物アレルギー患者に対するアンパンマンミニスナック®の経口負荷試験結果を分析した。

### 鶏卵アレルギー患者に対するアンパンマンミニスナック®を用いた経口負荷試験と卵白経口負荷試験の安全性の比較検討

2017年4月1日から9月30日の間に加熱卵白を用いた経口負荷試験を実施した患者群（卵白群）と、2018年4月1日から9月30日の間にアンパンマンミニスナック®を用いた経口負荷試験を実施した患者群（アンパンマン群）を対象として、各試験の安全性について評価を行った。

### 牛乳アレルギー患者に対するアンパンマンミニスナック®を用いた経口負荷試験と牛乳経口負荷試験の安全性の比較検討

2016年4月から2018年3月の間に牛乳を用いた経口負荷試験を実施した患者群（牛乳群）と、2018年4月から2020年3月の間にアンパンマンミニスナック®を用いた経口負荷試験を実施した患者群（アンパンマン群）を対象として、各試験の安全性についての評価を行った。

## 【3】アンパンマンミニスナック®を使用した経口免疫療法の安全性と有効性

### 鶏卵アレルギー児に対するアンパンマンミニスナック®の経口免疫療法の効果と安全性

鶏卵アレルギーに対して、アンパンマンミニスナック®を用いた経口免疫療法群（アンパンマン群）と、加熱卵白を用いた経口免疫療法群（卵白群）の間で、鶏卵及び鶏卵加工品に対する耐性の獲得時期についての評価を実施した。

### 牛乳アレルギー児に対するアンパンマンミニスナック®の経口免疫療法の効果と安全性

牛乳アレルギーに対して、アンパンマンミニスナック®を用いた経口免疫療法群（アンパンマン群）と、牛乳を用いた経口免疫療法群（牛乳群）の間で、牛乳及び牛乳加工品に対する耐性の獲得時期についての評価を実施した。

## 4. 研究成果

### 【1】アンパンマンミニスナック®含有の鶏卵・牛乳・小麦のアレルゲン量の測定

アンパンマンミニスナック®における鶏卵、牛乳、及び小麦のアレルゲン量は、日本ハム FASTKIT エライザ Ver. キット並びにモリナガ FASPEK エライザ キットを用い、株式会社フアルコバイオシステムズにおいて測定を行った。測定結果は、下記の表に示す。

	日本ハム	モリナガ
卵抗原量	1300 µg/g	1300 µg/g
牛乳抗原量	3700 µg/g	3600 µg/g
小麦抗原量	83000 µg/g	100000 µg/g

### 【2】アンパンマンミニスナック®を用いた経口負荷試験

#### 鶏卵・牛乳アレルギー患者に対する経口負荷試験の安全性

対象は69例で、男児51人、平均年齢は2.4歳であった。卵白、オボムコイド、牛乳、カゼインの特異的IgE値の中央値はそれぞれ、80 UA/ml、33.85 UA/ml、65.4 UA/ml、32.3 UA/mlであった。経口負荷試験の判定結果は表に示す。陽性が1例、陰性が64例、保留が4例であり、陽性の1例はSampson分類皮膚Grade1、呼吸器Grade2の症状が認められたものの、小麦アレルギーが併存していた症例だった。アンパンマンミニスナック®に含有する小麦成分が負荷試験結果に影響を与えた可能性も考慮される。保留の4例の内訳は消化器Grade2が2例、皮膚Grade1が

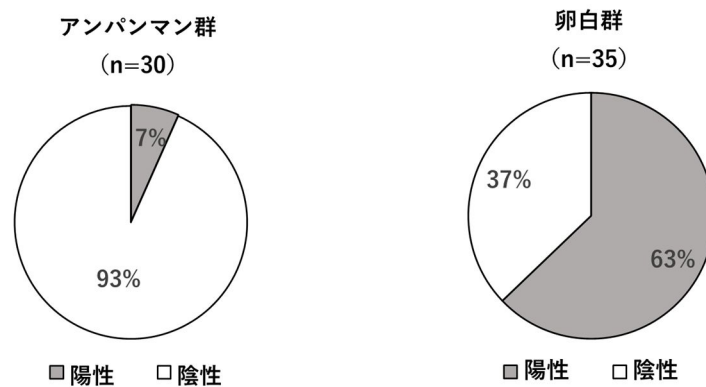
2例であった。アドレナリン投与を必要とする症例はなかった。

	陽性 (n=1)	保留 (n=4)	陰性 (n=64)
男児 (人)	1	4 (100%)	46 (72%)
経口負荷試験時の年齢中央値 (歳)	1	1.25 (0.8-3.5)	2.54 (0.66-15.5)
小麦アレルギー (人)	1	2 (50%)	24 (38%)
アレルギー症状の既往 卵 (人)	0	2 (50%)	41 (64%)
乳 (人)	1	3 (75%)	59 (92%)
アナフィラキシーの既往 卵 (人)	0	0	7 (11%)
乳 (人)	0	0	17 (27%)

鶏卵および牛乳アレルギーの食物アレルギー患者に対してアンパンマンミニスナック®を用いた経口負荷試験を行ったところ、症状の誘発は少なく、アナフィラキシーの既往がある場合であっても、安全に試験を実施することが可能であると考えられた。

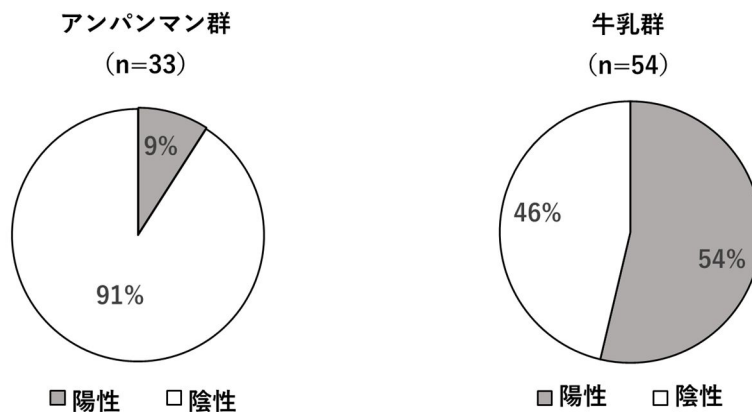
### 鶏卵アレルギー患者に対するアンパンマンミニスナック®経口負荷試験と卵白経口負荷試験の安全性の比較検討

経口負荷試験の陽性率は以下の図に示すように、アンパンマン群で有意に低かった。



### 牛乳アレルギー患者に対するアンパンマンミニスナック®経口負荷試験と牛乳経口負荷試験の安全性の比較検討

経口負荷試験の陽性率は以下に示すように、アンパンマン群で有意に低かった。



## 【3】アンパンマンミニスナック®を用いた経口免疫療法

### 鶏卵アレルギー児に対するアンパンマンミニスナック®の経口免疫療法の効果と安全性

2015年4月から2019年8月に当科を受診した鶏卵アレルギー児を対象とし、経口免疫療法を加熱卵白で導入した群(卵白群)とアンパンマンミニスナック®で導入した群(アンパンマン

群)で鶏卵への寛解率を評価した。卵白群 43 例、アンパンマン群 15 例で比較検討したところ、24 か月時点での寛解率は卵白群が 56%、アンパンマン群は 61%であった。初回受診から寛解までの期間と寛解年齢は両群間で有意な差は認めなかった。経過中の誘発症状は、卵白群で 2 人、アンパンマン群で 5 人であったが、アンパンマン群ではアナフィラキシーは認めなかった。

#### **牛乳アレルギー児に対するアンパンマンミニスナック®の経口免疫療法の効果と安全性**

2016 年 4 月から 2020 年 3 月に当科で牛乳アレルギーに対し経口免疫療法を牛乳で導入した群(牛乳群)とアンパンマンミニスナック®で導入した群(アンパンマン群)で牛乳への寛解率を評価した。牛乳群 33 人、アンパンマン群 17 人で比較検討したところ、24 か月時点での寛解率は牛乳群が 45%、アンパンマン群が 41%であった。経過中の誘発症状は牛乳群で 13 人、アンパンマン群で 5 人であった。

以上より、アンパンマンミニスナック®による経口負荷試験は安全に実施することができ、また鶏卵アレルギーもしくは牛乳アレルギー患者において、アンパンマンミニスナック®による経口免疫療法は従来の鶏卵や牛乳そのものを用いた経口免疫療法と比較し、寛解率や寛解期間に有意な差はなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 桑名 都史絵, 藤田 真弓, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡	4. 巻 74
2. 論文標題 小児専門病院の救急外来を受診したアナフィラキシー患者へのアドレナリン投与状況	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児科臨床	6. 最初と最後の頁 1205-1210
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 -

1. 著者名 飯尾 知輝, 藤田 真弓, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡	4. 巻 50
2. 論文標題 当院で施行した未摂取のピーナッツ・ナッツ類の経口負荷試験結果の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 こども医療センター医学誌	6. 最初と最後の頁 66-69
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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 塚原 歩, 藤田 真弓, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 鶏卵アレルギー乳幼児に対するbaked eggによる食事指導の検討
3. 学会等名 第58回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚原 歩, 藤田 真弓, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 オボムコイド特異的IgE高値の卵アレルギー児に対するBaked Eggを用いた経口負荷試験の検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田 真弓, 塚原 歩, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 当院のFood-protein induced enterocolitis syndrome(FPIES)の特徴と予後
3. 学会等名 第58回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田 真弓, 塚原 歩, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 卵・乳併存アレルギー児に対するBaked Egg and Baked Milkを用いた経口負荷試験の安全性の検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujita Mayumi, Tsumagari Shuntaro, Takamasu Tetsuya, Inuo Chisato
2. 発表標題 Changes in specific immunoglobulin G4 levels during pediatric subcutaneous immunotherapy with Japanese cedar pollen
3. 学会等名 World Allergy Congress(WAC)2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsumagari Shuntaro, Fujita Mayumi, Takamasu Tetsuya, Inuo Chisato
2. 発表標題 Comparison of immunological effect of standardized and non-standardized extracts in subcutaneous immunotherapy for children with house dust mite-induced perennial rhinitis
3. 学会等名 World Allergy Congress(WAC)2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣田 恵璃, 津曲 俊太郎, 藤田 真弓, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 牛乳アレルギー児に対する加工品を用いた極少量牛乳食物経口負荷試験の安全性の検討
3. 学会等名 第21回食物アレルギー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 怜奈, 津曲 俊太郎, 藤田 真弓, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 鶏卵アレルギー児に対する加工品を用いた食事指導についての検討
3. 学会等名 第57回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑名 都史絵, 藤田 真弓, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 小児専門病院の救急外来におけるアナフィラキシー患者へのアドレナリン使用率の検討
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件



8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------