

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25350142

研究課題名(和文)食物アレルギー耐性誘導のための食生活に関する研究

研究課題名(英文)Study on dietary life for food allergy-tolerance inductions

研究代表者

今井 孝成 (IMAI, TAKANORI)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：60365731

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：食物アレルギーを治癒に導くためには、少量でも原因食物を食べた方がよいのか、従来通り完全除去していた方がよいのかは結論が出ていない。

本研究では、3歳未満の明らかな鶏卵アレルギー児で、加熱全卵1/8個は食べられないが、1/32個は食べられるのを確認した患者を対象とした。対象患者は一日おきに1/32個食べる群と完全除去の群に分け、6ヶ月後に1/8個を食べさせてみた。

結果、1/32個を食べる群のほうが、1/8個を食べられる割合が明らかに多く、今後の食物アレルギー患者の食生活の送り方に関して、新たな情報を見出すことが出来た。

研究成果の概要(英文)：It is not clear as to whether it is better to consume the food of cause even by miniscule amounts or avoid them completely as in the past, in order to cure food allergies. In this study, we targeted egg allergy patients under 3 years old, who could not eat 1/8 of a heated whole egg, but could eat 1/32 of it. The targeted patients were divided into 2 groups. One group was to eat 1/32 of a heated whole egg every other day, and the other was to completely remove any eggs from contact. Then after 6 months, the both group patients were given 1/8 of a heated whole egg. As a result, the number of patients who could eat the egg were significantly higher in the group that ate 1/32 of a heated egg every other day, and it is safe to say that we have been able to uncover new information about the future of the diet of food allergy patients.

研究分野：小児アレルギー

キーワード：食物アレルギー 食事療法 耐性獲得 耐性誘導 無作為ランダム化比較試験

1. 研究開始当初の背景

食物アレルギーは年々増加の一途を辿り、その有病率は小児でおよそ 10%と報告されている (1)2)。小児期食物アレルギーに多い、鶏卵、牛乳、小麦等の原因食物は、特に介入せずとも自然に耐性を獲得する確率が一定あるため (3-6)、医師は抗原特異的 IgE 値等を参考にしながら、適切なタイミングで食物経口負荷試験を実施して、出来るだけ早期に耐性獲得を発見することが求められてきた。

しかし経口免疫療法の経験から、我々は食物アレルギーの耐性誘導のためには完全除去で食生活を送るよりも、原因食物の摂取を進めたほうが有利である可能性を示唆できるようになってきた。一般的に経口免疫療法は、患者の症状誘発閾値を超えて摂取を続けることにより耐性を誘導するが、閾値を超えずに摂取し続けても症状誘発閾値を上げる効果があるのか、さらには耐性を誘導するのは未だ明らかになっていない。そこで我々は、明らかな鶏卵アレルギー児かつ経口免疫療法を開始するには時期が早いと思われる乳幼児を対象に、症状誘発リスクを管理しつつ、少量の全卵を摂取し続けることで、安全に症状誘発閾値を上げることが可能かどうかを検証する目的に本研究を実施した。

2. 研究の目的:

本研究の目的は、3 歳未満の明らかな鶏卵アレルギーの児が、症状誘発閾値以下の鶏卵を少量であっても継続的に摂取することが、鶏卵に対する耐性獲得の誘導に有効であるか、またその安全性を調査することである。

3. 研究の方法:

(1) 対象者の選択方法

対象は、当院で 2014 年 10 月から 2016 年 8 月の間に当院で実施した 3 歳未満児のうち、以下のいずれかの条件を満たす明らかな鶏卵アレルギー患者とした。

加熱全卵 1/8 個の食物経口負荷試験で明らかな陽性症状、すなわち即時型の顔面周囲以

外の発赤・発疹、その他客観的な臓器症状を認めたもの

加熱全卵 1/8 個以下に相当する量を誤食して明らかな陽性症状(前述と同様)を認めたもの

加熱鶏卵の Probability Curve⁷⁾で 95%陽性予測のある児(オボムコイド特異的 IgE 20U_A/mL)

上記対象者の保護者に研究計画などについて文書で説明し、文書同意を得たうえで、加熱全卵 1/32 個の食物経口負荷試験を行い、陰性であるものを本研究の対象者とした。

(2) 無作為化

対象を無作為に 2 群、すなわち隔日摂取群もしくは完全除去群に分類した。無作為化は、検者、被検者と異なる第 3 者が乱数表を管理し、登録毎に割り付けを行った。

(3) 隔日摂取群に関して

隔日摂取群は、登録後 6 ヶ月間、加熱全卵 1/32 個を 1 日おきに摂取し続けた。摂取状況は食物日誌を渡し、保護者に摂取状況を日々記録してもらい、後日医師が確認した。また自宅での誘発症状は、症状記録用紙を事前に渡し、症状出現時に臓器別、重症度別に記録してもらい、後日医師が確認した。重篤な症状誘発リスクに対しては、症状判断および受診タイミング等を指導し、かつ対応マニュアルを提示した。また摂取は日中に行うように指示し、症状出現に備え当院において 24 時間体制で対応した。

(4) 完全除去群に関して

完全除去群は、6 ヶ月間の鶏卵の完全除去を指示した。

(5) 評価項目

主要評価項目は、6 ヶ月後の加熱全卵 1/8 個の食物経口負荷試験の陽性率とした。副次評価項目は、登録時および 6 ヶ月後の検査値(総 IgE 値、卵白特異的 IgE 値、オボムコイド特異的 IgE 値、特異的卵白 IgG4 値)の変化、研究期間中の有害事象の発生率とした。

(6) 血液検査

登録開始時と登録 6 ヶ月後の血清中の総 IgE 値、IgG4 値、抗原特異的 (卵白、オボムコイド) IgE 値、抗原特異的 (卵白) IgG4 値 (ファデア株式会社、ThermoFisher scientific diagnostics) の測定を実施した。

(7) 倫理的な対応

本研究は昭和大学医学部における人を対象とする研究等に関する倫理委員会で承認 (承認番号 1575 号) され、保護者には文書にて説明の上、書面でインフォームドコンセントを得て実施した。

4. 研究成果

両群の背景因子を表に示す。

		完全除去群 ^{a)} (n=8)	隔日摂取群 ^{b)} (n=11)	p ^{c)}
月齢 (ヶ月)	median (range)	18.5 (14.5-22.0)	18.0 (12.0-23.0)	0.968
性別 (男児)	n (%)	6.0 (75.0)	8.0 (72.7)	0.664
鶏卵に対する An 既往の有無 ^{d)}	n (%)	2.0 (25.0)	7.0 (63.6)	0.115
気管支喘息合併 ^{e)}	n (%)	0.0 (0.0)	2.0 (18.1)	0.322
アトピー性皮膚炎合併 ^{f)}	n (%)	1.0 (12.5)	0.0 (0.0)	0.421
登録時鶏卵アレルギー ^{g)}				
① 加熱全卵 1/8 OFC 陽性	n (%)	5 (62.5)	6 (54.5)	~
② 加熱全卵 1/8 以下での誘発症状あり	n (%)	2 (25.0)	1 (9.1)	~
③ 検査値	n (%)	1 (12.5)	4 (36.4)	~
登録時検査値				
総 IgE 値	median (range)	146.5 (88.2-1121.8)	281.0 (134.0-836.0)	0.657
卵白特異的 IgE 値	median (range)	20.5 (11.4-66.4)	27.3 (20.3-70.8)	0.492
OVM 特異的 IgE 値	median (range)	10.9 (6.7-15.1)	21.7 (11.4-35.6)	0.075

11 名の隔日摂取群と 8 名の完全除去群における月齢の中央値および範囲は、それぞれ 18 ヶ月 (12.0~23.0 ヶ月)、18.5 ヶ月 (14.5~22.0 ヶ月) であり、両群間に有意差は見られなかった。また登録時の総 IgE 値、卵白特異的 IgE 値、オボムコイド特異的 IgE 値、アレルギー関連疾患の合併や鶏卵に対するアナフィラキシー既往の有無等に 2 群間で差を認めなかった。本研究への登録理由も 2 群間で有意差は認めず、両群とも経口負荷試験の陽性結果によるものが一番多かった。

主要評価項目である、登録 6 ヶ月後の加熱全卵 1/8 個の負荷試験の結果は、隔日摂取群の陽性率は 0% (0/11 名)、一方で完全除去群は 50% (4/8 名) であり、隔日摂取群が有意に低かった (p=0.018、図 1)。両群とも加熱全卵 1/8 個の摂取が可能であった例を対象に、その後速やかに加熱全卵 1/2 個の経口負荷試

験を実施したが、その陽性率は隔日摂取群が 0% (6/6 例) であり、完全除去群は 50% (1/2 例) であった。

研究期間中の総 IgE 値の変化、卵白特異的 IgE 値の変化は両群間に有意差は見られなかったが、隔日摂取群の登録 6 ヶ月後のオボムコイド特異的 IgE 値は完全除去群と比較して有意に減少していた。[-16.7 (-22.02, -8.02) vs -3.86 (-9.40, 5.99), p=0.020] (図 2)

研究期間中の誘発症状や有害事象は両群ともに報告はなかった。

結論:

乳幼児期において、食物経口負荷試験で摂取可能であると判断された少量の原因食物を、閾値を超えるような増量をしないで摂取し続けることは、安全に耐性を誘導する可能性がある。

図 1 登録 6 ヶ月後の全卵 1/8 個の負荷試験結果 (p=0.018)

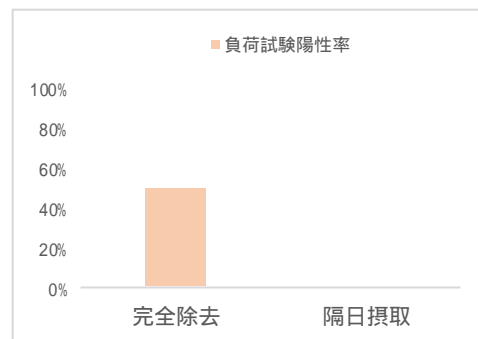
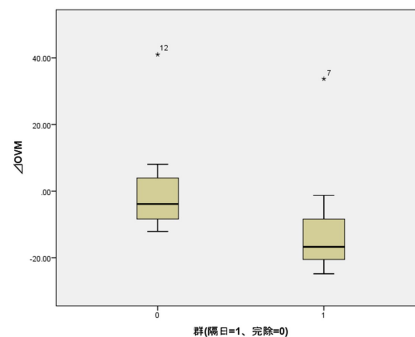


図 2 オボムコイド特異的 IgE 値の変化 (登録 6 ヶ月後から登録時の測定値を引いた値) p=0.020



参考文献

- 1) Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:668-76.
- 2) Rona RJ, Keil T, Summers C et al. The prevalence of food allergy: a metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:638-46.
- 3) Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, Tang ML, Tey D, Robinson M, Hill D, Czech H, Thiele L, Osborne NJ, Allen KJ; HealthNuts study. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):485-91.
- 4) Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Dawson P, Mayer L, Burks AW, Grishin A, Stablein D, Sampson HA. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:492-9.
- 5) Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012;161:482-487.
- 6) Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(5):410-5.
- 7) Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, Urisu A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):583-8.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計19件)

- 1) Imai T, Sugizaki C, Ebisawa M. A report on 2011 nationwide survey of immediate type food allergies in Japan (Supported by a grant from "Consumer affairs agency, government of Japan"). *Arerugi*. 65, 942-946, 2016 (査読あり)
- 2) Sato M, Shukuya A, Sato S, Komata T, Utsunomiya T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M. Oral challenge tests for soybean allergies in Japan: A summary of 142 cases. *Allergol Int*. 65, 1, 68-73, 2016. (査読あり)
- 3) Ohtani K, Sato S, Syukuya A, Asaumi T, Ogura K, Koike Y, Iikura K, Yanagida N, Imai T, Ebisawa M. Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int*. 65, 2, 153-157, 2016. (査読あり)
- 4) Yanagida N, Imai T, Sato S, Ebisawa M. Correction: Do Longer Intervals between Challenges Reduce the Risk of Adverse Reactions in Oral Wheat Challenges? *PLoS One*. 18, e0145567, 2015. (査読あり)
- 5) Sato S, Utsunomiya T, Imai T, Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 136, 1131-1133, 2015. (査読あり)
- 6) 今井 孝成, 食物アレルギーの現状と課題, 日本ラテックスアレルギー研究会会誌, 18, 16-21, 2015. (査読なし)
- 7) 今井 孝成, 食物アレルギー, 小児科臨床, 68, 1445-1452, 2015. (査読なし)
- 8) 柳田 紀之, 今井 孝成, 佐藤さくら, 海老澤元宏, 食物経口負荷試験における摂取方法の検討, 日本小児アレルギー学会誌, 29, 181-191, 2015. (査読あり)
- 9) Imai T, Yanagida N, Ogata M, Komata T, Tomikawa M, Ebisawa M. The skin prick

test is not useful in the diagnosis of the immediate type food allergy tolerance acquisition. Allergol Int. 63, 205-210, 2014. (査読あり)

10) Sato S, Yanagida N, Ogura K, Imai T, Utsunomiya T, Iikura K, Goto M, Asami T, Okada Y, Koike Y, Syukuya A, Ebisawa M. Clinical studies in oral allergen-specific immunotherapy: differences among allergens. Int Arch Allergy Immunol, 164, 1-9, 2014. (査読あり)

11) 今井 孝成, 子どもの食物アレルギーをめぐる最近の動向と対応, 保健の科学, 56, 724-728, 2014. (査読なし)

12) 今井 孝成, アレルギー疾患の管理の実際, 小児科診療, 77, 1149-1157, 2014. (査読なし)

13) 今井 孝成, ガイドラインのワンポイント解説 食物アレルギー診療ガイドライン 2012 診断のポイントアレルギー, 63, 164-169, 2014. (査読あり)

14) Imai T, Sugizaki C, Ebisawa M. Physicians' knowledge with regard to the timing of adrenaline administration for anaphylaxis in Japan. Arerugi, 62, 1515-1521, 2013. (査読あり)

15) Imai T, Ebisawa M. Implementation status of the oral food challenge in Japan. Arerugi, 6, 681-688, 2013. (査読あり)

16) 今井 孝成, 清水 麻由, 矢川 綾子, 宮沢 篤生, 中村 俊紀, 北條 菜穂, 神谷 太郎, 板橋 家頭夫, 食物アレルギー, 昭和学士会雑誌, 73, 276-284, 2013. (査読なし)

17) 今井 孝成, 食物アレルギーを考える あすからの診療に役立つ最新知識, 日本小児科医会会報, 46, 31-33, 2013. (査読なし)

18) 今井 孝成, 食物アレルギーをめぐる最近の動き, 地域保健, 44, 12-16, 2013. (査

読なし)

19) 今井 孝成, 経口免疫療法, アレルギーの臨床, 33, 339-342, 2013. (査読なし)

[学会発表](計4件)

1) 今井 孝成, よくわかるアナフィラキシーの病態と治療, 第33回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会学術大会, 2016/7/16, 仙台

2) 今井 孝成, 今後の食物アレルギー診療を考える 食物アレルギーの疫学と発症予防, 第33回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会学術大会, 2016/7/16, 仙台

3) 石川 良子, 清水 麻由, 矢川 綾子, 宮沢 篤生, 中村 俊紀, 北條 菜穂, 神谷 太郎, 今井 孝成, 板橋 家頭夫, 鶏卵アレルギーにおける、年齢別、摂取量別プロバビリティの検討, 第52回日本小児アレルギー学会学術大会, 2015/11/21, 奈良

4) 中村 俊紀, 今井 孝成, 清水 麻由, 宮沢 篤生, 石川 良子, 北條 菜穂, 神谷 太郎, 板橋 家頭夫, 安全な経口負荷試験実施のための様々な要因 加熱鶏卵 1/32 個の食物負荷試験の安全性と結果予測, 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2013/11/28, 東京

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 孝成 (IMAI Takanori) (昭和大学・医学部・講師) 研究者番号: 60365731

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

神谷 太郎 (KAMIYA Taro) (昭和大学・医学部・講師)

石川 良子 (ISHIKAWA Ryoko) (昭和大学・

医学部・助教)

中村 俊紀(NAKAMURA Toshinori) (昭和大学・医学部・助教)

清水 麻由(SHIMIZU Mayu) (昭和大学・医学部・助教)