

小児食物アレルギーの最先端の研究成果

海老澤元宏 永倉 顕一 佐藤さくら 柳田 紀之

第72回国立病院総合医学会
(2018年11月9日 於 神戸)

IRYO Vol. 74 No. 10 (437-440) 2020

要旨

食物アレルギーの治療として研究レベルで進められている経口免疫療法に関して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（当科）でのデータや過去の報告を紹介しつつ現状に関して解説する。ピーナッツおよび小麦によるアナフィラキシー児に対してピーナッツ3g、小麦はうどんとして200g相当、牛乳は200ml、加熱鶏卵1個を目標として寛解を目指して経口免疫療法を行ったところ、摂取を続けていれば無症状で摂取できるが、一定期間の治療中断で目標量を摂取できなくなることが判明した。さらに経口免疫療法中に生じる即時型症状の副反応もほとんどの症例で必発であり、安全性を高める必要があった。また、ほぼ寛解状態として判断し長期経過をフォロー中にも症状誘発が認められていた。そこで寛解を目指すことは諦めて誤食によるアナフィラキシー対策として目標量設定を下げピーナッツ0.5g、小麦はうどん2g、牛乳3ml、加熱鶏卵1/32を目標として時間をかけた取り組みを開始した。その結果安全性は向上し、脱落率も改善したが、100%安全に実施できたわけではなく、今後の研究の発展が期待されている。

キーワード 食物アレルギー、アナフィラキシー、経口免疫療法

経口免疫療法（Oral immunotherapy：OIT）は、多くの食物アレルギー患者に対し原因食物の摂取を継続することで症状が出現しない状態（脱感作状態）に誘導できる。しかし、日常摂取量（たとえば全卵1個、牛乳200ml、うどん200g程度）を目標量とするOITでは、連日で摂取していれば増量はできても副反応はほぼ必発であり、時には重篤な副反応を呈する。近年、抗IgE抗体を併用するOITや目標量を低く設定するOITなど安全性向上への取り組みがなされている。本稿では各々のアプローチによるOITについて解説する。

日常摂取量を目標とするOITの問題点

日常摂取量を目標とするOITの主な報告に関して表1にまとめた¹⁾⁻⁶⁾。

<有効性>

鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツアレルギーへのOITでは、多くの症例を脱感作状態へ到達させるが、摂取を一定期間中断した後にも無症状で摂取可能（Sustained unresponsiveness：SU）な状態へ到達できる症例は限られる。国立病院機構相模原病院（病

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 †医師
著者連絡先：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
〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1

e-mail：mebisawa@foodallergy.jp

(2019年5月8日受付、2020年10月15日受理)

Recent Advances of Food Allergy Research in Children

Motohiro Ebisawa, Ken-ichi Nagakura, Sakura Sato and Noriyuki Yanagida, Clinical Research Center for Allergy and

Rheumatology, NHO Sagami National Hospital

(Received May 8, 2019, Accepted Oct. 15, 2020.)

Key Words：food allergy, anaphylaxis, oral immunotherapy,

表1 日常摂取量を目標量とする経口免疫療法

抗原	筆者 発表年	症例数	維持量	有効性	安全性: アドレナリン筋肉内注射
鶏卵	Perez-Rangel 2017 ¹⁾	19	タンパク 2.8 g	脱感作:89%(17/19例)	計2回
牛乳	Longo 2008 ²⁾	30	150 ml	脱感作:36% (11/30)	計4回
ピー ナッツ	Anapnostou 2014 ³⁾	49	タンパク 0.8 g	脱感作:84%(41/49例)	自宅で2回
	Nagakura 2018 ⁴⁾	22	3 g	脱感作:100%(22/22) 3gの不应性:68%(15/22例)	病院で3回, 自宅で2回
小麦	Sato 2015 ⁵⁾	18	タンパク 5.2 g	脱感作:94%(17/18例) 5.2gの不应性:61% (11/16例)	自宅で3回
	Nowak 2018 ⁶⁾	23	タンパク 1445 mg	7743 mgの脱感作:30%(7/23例) 7743 mgの不应性:13%(3/23例)	計6回

文献1)~6)より引用

目標量: 全卵1個, 牛乳200 ml, うどん200 g
対象: 2週間除去後の不应性を達成した108例
期間: 3.6年(2.9-4.6年)
方法: アンケート調査

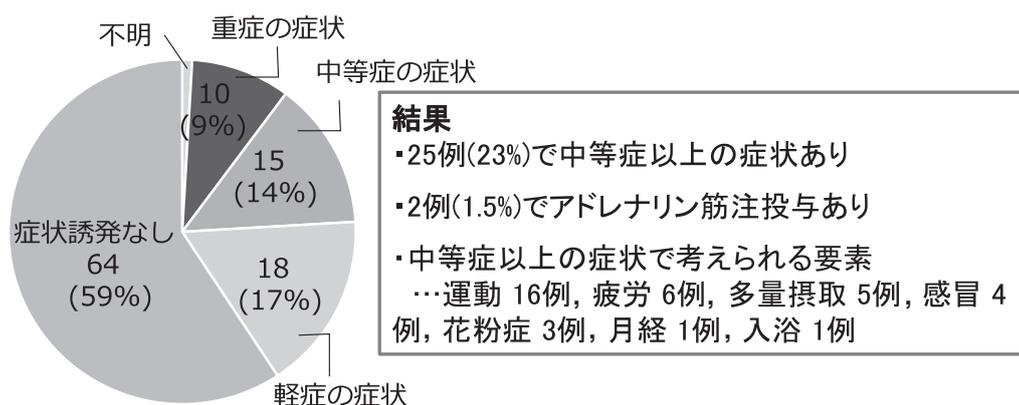


図 経口免疫療法で2週間除去後の不应性到達後の長期経過

院)における検討では, ピーナッツアナフィラキシー 児 22例を対象にピーナッツ 3gを目標にOITを実施したところ, 開始8カ月までに全例がピーナッツ 3gの脱感作状態へ到達したが, 開始2年までにピーナッツ 3gのSUを達成したのは15例 (68%) にとどまった⁴⁾. 小麦アナフィラキシー児を対象にうどん 200gを目標としたOITでは, 開始2年までに17例 (94%) が脱感作状態へ到達したが, うどん200gのSUを達成したのは11例 (61%) にとどまった⁵⁾.

<安全性>

当院でのピーナッツアナフィラキシーを対象としたOITでは, 病院で3回, 自宅で2回のアドレナリ

ン筋肉内注射を要した⁴⁾. 増量期だけでなく維持期にも副反応を認め, 予期せずアナフィラキシーを呈することもある. このように, 日常摂取量を目標とするOITでは一部の症例はSUに到達するが, OIT中の副反応はほぼ必発で, SUへ到達した後も重篤な副反応が誘発される場合がある.

<長期経過>

当科での日常摂取量を目標としたOITを受けた患者で2週間の治療中断後も閾値が落ちなかった108例の長期予後に関してアンケート調査を実施した⁷⁾. 図に示すように症状誘発がなかった患者は64名 (59%) にとどまり, 何らかの症状誘発を認めた患者

表2 新しい経口免疫療法の試み

	抗原	筆者 発表年	症例数	維持量	OITの有効性	安全性: アドレナリン筋肉内注射
オマリズマブ を併用する OIT	牛乳	Wood, 2016 ⁸⁾	27	乳タンパク 3800 mg	10 gの不应性: 48% (13/27)	2回
	ピー ナッツ	Yee, 2018 ⁹⁾	13	最大で ピーナッツ タンパク 3000 mg	開始69カ月後に摂取継続: 54% (7/13)	オマリズマブ中止後に計 12回
少量を目標量 とするOIT	牛乳	Yanagida, 2015 ¹⁰⁾	12	3 ml	25 ml の不应性: 33% (4/12)	自宅で1回
	鶏卵	Yanagida, 2016 ¹¹⁾	21	全卵1/32 個	全卵1/2個の不应性: 30% (7/23)	0回
	ピー ナッツ	Nagakura, 2018 ¹²⁾	24	ピーナッツ 0.5 g	3 gの不应性: 33%(8/24)	自宅で1回
	ピー ナッツ	Vickery BP 2017 ¹³⁾	20	ピーナッツ タンパク 300 mg	ピーナッツタンパク5 gの不应性: 85% (17/20)	0回

OIT: Oral Immunotherapy, 文献8)~13)より引用

は43名(40%)に達していた。中等症以上の誘発症状を認めたのは25例(23%)存在し、2例でアドレナリンの筋肉注射を要していた。中等症以上の症状の誘発の引き金になったのは摂取後の運動が最も多く、次いで疲労、多量摂取、感冒、花粉症、月経などアナフィラキシーの悪化誘因として知られているものであった。以上のことからOITにて無症状になることと自然寛解とは区別して考える必要がある。

新しいOITの試み

このようなOITに関する問題点を解決するために近年取り組まれているOITの主な報告に関して表2にまとめた⁸⁾⁻¹³⁾。

・オマリズマブを併用するOIT

表2に示すようにヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤であるオマリズマブを併用したOITの取り組みが試みられている。オマリズマブを併用することで安全性は向上するが、治療効果には影響しないことが報告されている。またオマリズマブを中止後に重篤な副反応や治療脱落する症例があり注意が必要である。

・少量を目標量とするOIT

目標量を低く設定するOITも報告されている¹²⁾。当院では反応閾値の低い重症のアナフィラキシー児に対して、誤食によるアナフィラキシー予防を目的

として少量を目標量とするOIT(目標量:加熱全卵1/32個,牛乳3ml,うどん2g,ピーナッツ0.5g)を実施している。

<有効性>

ピーナッツ0.5g以下で客観的症状を呈する24例を対象にピーナッツ0.5gを目標量とするOITを実施し、OITを実施しなかった10例(コントロール群)と1年後の有効性について検討した。開始1年後にピーナッツ3gのSUを達成した症例はOIT群では8例(33%)に対してコントロール群は0例(0%)でOIT群の方が有意に多かった¹²⁾。

このように少量を目標量としたOITでも一定の効果が示されており、当院では、開始1年時までは少量を目標量としたOITを実施して、開始2年目以降から中等量、場合によっては日常摂取量を目指して徐々に増量するプロトコルを実施している。これまでに開始して4年以上経過した鶏卵21例、牛乳18例、小麦13例、ピーナッツ14例に関しては、開始4年時点で約7割の症例が中等量以上を無症状で摂取可能であった。

<安全性>

ピーナッツアナフィラキシー児に対する0.5gを目標量としたOITでは、入院中に重症の症状はなく、アドレナリン筋肉内注射は要さなかった。自宅では総摂取回数8,209回中1回(0.01%)で重症な副反応が誘発され、1例が連続性咳嗽によりアドレナリン

筋肉内注射を要した。3gを目標量としたOITよりも重症な副反応の頻度が少なく実施できた¹²⁾。鶏卵・牛乳・小麦・ピーナッツアレルギー児に対するOITでは、開始4年時点での中等症以上の副反応やアドレナリン筋肉注射を要した症状の頻度は、少量目標のOITの方が日常摂取量为目标としたOITと比較して有意に少なかった。

また、Blumchenらは少量（ピーナッツタンパク125-250mg）を目標量とするOITの治療経過中に、誤食によるアレルギー症状が有意に減少したことを報告しており、少量目標のOITが誤食によるアレルギー症状の予防に繋がる¹⁴⁾ことが示された。

最後に

OITでは増量期だけでなく脱感作状態やSUへ到達後にも重篤な副反応を認めることがあり、安全性に配慮して慎重かつ長期にフォローする必要がある。オマリズマブ併用や少量を目標量としたOITにより安全性が向上することが示されており、今後は長期間にわたる治療効果や安全性の評価が必要である。

〈本論文は第72回国立病院総合医学会シンポジウム「アレルギー・リウマチ領域における最先端の臨床研究」において「小児食物アレルギーの最先端の研究結果」として発表した内容に加筆したものである。〉

[文献]

- 1) Perez-Rangel I, Rodríguez Del Río P, Escudero C et al. Efficacy and safety of high-dose rush oral immunotherapy in persistent egg allergic children: A randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017 ; **118** (3) : 356-64.
- 2) Longo G, Barbi E, Berti I et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 ; **121** (2) : 343-7.
- 3) Anagnostou K, Islam S, King Y et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II) : a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 ; **383** (9925) : 1297-304.
- 4) Nagakura KI, Sato S, Yanagida N et al. Oral Immunotherapy in Japanese Children with Anaphylactic Peanut Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2018 ; **175** : 181-8.
- 5) Sato S, Utsunomiya T, Imai T et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; **136** : 1131-3.
- 6) Nowak-WA, Wood RA, Nadeau KC et al. Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 ; **143** : 651-61.
- 7) Manabe T, Sato S, Yanagida N et al. Long-term outcomes after sustained unresponsiveness in patients who underwent oral immunotherapy for egg, cow's milk, or wheat allergy. *Allergol Int* 2019 ; **68** (4) : 527-8.
- 8) Wood RA, Kim JS, Lindblad R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr ; **137** (4) : 1103-10.
- 9) Yee CSK, Albuhairei S, Noh E Long-Term Outcome of Peanut Oral Immunotherapy Facilitated Initially by Omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 ; **7** (2) : 451-61.e7.
- 10) Yanagida N, Sato S, Asaumi T et al. A Single-Center, Case-Control Study of Low-Dose-Induction Oral Immunotherapy with Cow's Milk. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015 ; **168** (2) : 131-7.
- 11) Yanagida N, Sato S, Asaumi T et al. Safety and Efficacy of Low-Dose Oral Immunotherapy for Hen's Egg Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016 ; **171** : 265-8.
- 12) Nagakura KI, Yanagida N, Sato S et al. Low-dose oral immunotherapy for children with anaphylactic peanut allergy in Japan. *Pediatr Allergy Immunol* 2018 ; **29** : 512-8.
- 13) Vickery BP, Berglund JP, Burk CM et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 ; **139** : 173-181. e8.
- 14) Blumchen KI, Trendelenburg V2, Ahrens F et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 ; **7** : 479-91.