

アレルギーコンポーネントを活用した乳児期の食物アレルギー感作に関する研究（2022）

研究課題名	アレルギーコンポーネントを活用した乳児期の食物アレルギー感作に関する研究		
フリガナ	サトウ サクラ		
代表者名	佐藤 さくら		
所属機関（機関名） （役職名）	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー疾患研究部 部長		
共同研究者	氏名（フリガナ）	所属機関・役職名	役割分担
	伊藤 嘉浩 （イトウ ヨシヒロ）	国立研究開発法人理化学研究所 主任研究員	検体測定
	高橋 亨平 （タカハシ キョウヘイ）	国立病院機構相模原病院 小児科 医師	アドバイザー 症例登録
	緒方 美佳 （オガタ ミカ）	国立病院機構熊本医療センター 小児科 副部長	症例登録
	小池 由美 （コイケ ユミ）	長野県立こども病院 アレルギー科 部長	症例登録
	谷口 裕章 （タニグチ ヒロアキ）	甲南医療センター 小児科 医長	症例登録
	藤田 英寿 （フジタ ヒデトシ）	愛和病院 小児科 副院長	症例登録
本助成金による発表論文，学会発表			

研究結果要約

乳幼児期の食物アレルギーでは、食物アレルギーへの感作の程度や複数のアレルギーへの感作パターン、発症時期、原因食物、症状誘発の閾値、重症度などの組み合わせにより、多様な臨床像を呈する。本研究はアレルギーコンポーネントを活用した潜在クラス分析により多様な乳幼児の食物アレルギーの臨床像を明らかにすることを目的とする。

食物アレルギーへの感作を認める 4-8 ヶ月の乳児を対象に、食物アレルギーに関する臨床情報およびアレルギー特異的 IgE 抗体検査（Drop Screen A-1、ImmunoCAP ISAC）を行い、集積したデータを用いて潜在クラス分析を行う。2022 年度は対象症例の保存血清を用い、Drop Screen A-1 にて 41 種類のアレルギー特異的 IgE 抗体価を網羅的に測定した。

対象は 93 例（月齢中央値：6.7 ヶ月）で、90%に湿疹を認め、95%は 1 抗原以上の食物除去を指示されて、63%は 1 抗原以上の即時型食物アレルギーを認めた。食物アレルギーの感作率は、卵白が 91%、ミルクが 82%、小麦が 65%、大豆が 44%、ピーナッツが 41%の順であった。感作率は 1 歳 6 ヶ月時には、卵白が 95%、小麦が 71%、大豆が 61%、ピーナッツが 67%と上昇し、ミルクが 73%と低下した。

今年度の研究で、生後 6 ヶ月前後の乳児が鶏卵、牛乳、小麦への感作だけでなく、ピーナッツ感作を認め、1 歳 6 ヶ月では感作率は上昇することが明らかになった。今後、目標症例数を登録し、アレルギーコンポーネント特異的 IgE 抗体価の結果および臨床情報を用い、潜在クラス分析を行う予定である。

研究目的

【研究背景】

1) 食物アレルギーの有病率

食物アレルギーの有病率は増加傾向である。本邦では乳幼児の10%前後が食物アレルギーを発症し、ここ10年程度で3歳児は約2倍、学童は約1.7倍に増加している¹。医療・栄養・教育など多分野で人的資源や金銭的資源を要するなど食物アレルギーは社会的な問題となっている。

2) 食物アレルギーの発症予防

乳幼児期の食物アレルギーでは、鶏卵やピーナッツの早期摂取による発症予防の可能性が示唆されている^{2,3}。人工乳については、摂取時期により牛乳アレルギーの発症を抑制する場合と増加する場合が報告されている^{4,6}。しかしながら、食物アレルギーへの感作(特異的IgE抗体陽性)のみで発症しない場合や、発症する時期、重症度など症例により異なることから、発症予防のために介入すべき対象・時期・方法は現時点で確立されていない。

3) 多様な食物アレルギーの臨床像

乳幼児期の食物アレルギーでは、食物アレルギーへの感作の程度や複数のアレルギーへの感作パターン、発症時期、原因食物、症状誘発の閾値、重症度などの組み合わせにより、多様な臨床像を呈する⁷。また多くは加齢とともに耐性獲得するが、耐性獲得のし易さや時期は患者に

より異なるだけでなく、一人の患者でも原因食物により異なる。これまで単一の食物抗原に関する自然歴は報告されているが、感作の程度、感作パターン、原因食物の組み合わせなど臨床像別の予後は明らかではない。

4) アレルギーコンポーネントへの感作と臨床像

近年、多くのアレルギーコンポーネント(IgE抗体結合能のあるタンパク質分子)に対する特異的IgE抗体が測定可能となった。診断有用性の高い特異的アレルギーコンポーネント(鶏卵のオボムコイド、小麦の ω 5グリアジン、ピーナッツのAra h 2など)への感作例は全身性の症状誘発の可能性が高く、交差抗原性に関与しているアレルギーコンポーネント

(Pathogenesis-related protein (PR)-10、プロフィリンなど)への感作は、軽微な症状のみの可能性が高いことが報告されている⁸。アレルギーコンポーネントへの感作の程度は予後と関連し、臨床像により経年的な変化が異なることも報告されている⁹⁻¹²。

【研究目的】

アレルギーコンポーネントを活用した潜在クラス分析により多様な乳幼児の食物アレルギーの臨床像を明らかにすることを目的とする。

研究計画及び研究手法

【研究デザイン】

後ろ向きおよび前向きコホート研究(多施設共

同研究)

【研究方法】

本研究は、後ろ向きコホート研究(研究1)と前向きコホート研究(研究2)で構成される。

<研究1>

対象

研究対象患者のうち、選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

・選択基準

- ①生後4-8か月にアレルギー疾患を疑われて当院を受診した患者
- ②血液検査を行い1つ以上のアレルギーに感作^{*1}を認めた患者
- ③残血清の「研究利用に同意し、血清が保存されている患者

・除外基準

- ①研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者

^{*1}食物アレルギー特異的IgE抗体価0.1kU/ml以上

研究・調査項目

<調査項目>

研究対象者について、下記の臨床情報を診療録より取得する。

①背景因子

性別、生年月日、栄養方法、家族歴、アトピー

性皮膚炎の有無・重症度、気管支喘息の有無等

②血液検査

項目：血算、総IgE、アレルギー特異的IgE、アレルギーコンポーネント特異的IgE、TARC
測定ポイント：生後6±2か月、12±2か月、18±2か月

③即時型食物アレルギー^{*2}の有無

評価時期：生後6±2か月、12±2か月、18±2か月

^{*2}即時型食物アレルギーの診断基準

- (1)原因食物に対する感作陽性(特異的IgE抗体価0.1kU/ml以上、SPT陽性)、かつ
- (2)原因食物摂取によるアレルギー症状(問診または食物経口負荷試験に基づく)

<特異的IgE抗体価の測定>

保存されている血清検体を用いる。

・粗抗原の特異的IgE抗体価測定

血清を理化学研究所に送付し、Drop Screen A-1(日本ケミファ(株))を用いて41項目のアレルギーについて測定する。主な測定項目はランパク、ミルク、小麦、ヤケヒョウヒダニ、スギなど。

・アレルギーコンポーネントの特異的IgE抗体価測定

ImmunoCAP ISAC(サーモフィッシャーダイアグノスティックス社)にて112項目のアレルギーコンポーネントについて測定する。測定項目は卵白(Gal d 1, 2, 3, 4, 5)、小麦(Tri a 14, Tri a 19)、大豆(Gly m 4, 5, 6)、ピーナッツ(Ara h

1, 2, 3, 6, 8, 9) など。

<研究2・3>

対象

研究対象患者のうち、選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

・選択基準

- ①生後4-8か月にアレルギー疾患を疑われて当院を受診した患者
- ②血液検査を行い1つ以上のアレルギーに感作^{*1}を認めた患者

・除外基準

- ①研究責任者が研究対象者として不相当と判断した患者

^{*1}食物アレルギー特異的IgE抗体価0.1kU/ml以上

研究・調査項目

研究1に準ずる

【評価項目】

主要評価項目：各クラスターの即時型食物アレルギーの割合

副次評価項目：各クラスターの6、12、18か月のアレルギーコンポーネントIgE抗体価、各クラスターの食物アレルギーの原因食物、重症度、予後

【統計的事項】

目標症例数

研究1：250例

研究2・3：250例(暫定値)

統計解析の方法

集積したデータを用いて潜在クラス分析を行い、症例のクラス分類を行う。「鶏卵アレルギーで早期に寛解する」や「感作は認めるが、症状なく経過する」などの複数のクラスを同定し、各クラスの特異的IgE抗体価や臨床的特徴について分析を行う。ウォード法による階層クラスター分析を行う。

潜在クラス分析において、必要な症例数を定める決められた方法はなく、検出力はクラスがどの程度分離されているかに大きく依存している。そのため、事前の検出力分析は必ずしも必要ないと考えられている。ただし、目安として最低でも250症例が解析の必要症例数として使用されることがあり、研究1：後方視的解析はこの症例数を目標とする。その解析結果を用い、研究2：前方視的研究で必要とされる症例の数を算出して調整する。また、同データを用いて、1歳時点でのプロファイルを用いて症例がどのクラスターに所属するかを分類する精度について併せて検討を行う(研究3)。

結果と考察

【結果】

2022年度は、主に研究1について実施した。研究2については、研究分担施設での研究実施許可をもらい、症例登録を開始した。

<研究1>

・患者背景

対象は93例で、月齢の中央値が6.7ヵ月、男児が63例（68%）、すべての症例に喘鳴の既往はなく、湿疹を84例（90%）に認めた。1抗原以上の食物除去を指示されていたのは88例（95%）、1抗原以上の即時型食物アレルギーを認めたのは59例（63%）であった（表1）。

即時型食物アレルギーの内訳は、鶏卵29例、牛乳29例、小麦17例、大豆2例、ピーナッツ・魚・エビ・バナナが各1例であった。

対象93例の保存血清を用い、Drop Screen A-1にて41種類のアレルゲン特異的IgE抗体価を網羅的に測定した（図1、2）。

全体的に吸入アレルゲンより食物関連アレルゲンへの感作率が高かった。感作率が20%以上であったアレルゲンについて、感作率が高かったのは、粗抗原の食物アレルゲンでは、卵白が最も高く、次いでミルク、小麦、大豆、ピーナッツ、牛肉、ゴマ、鶏肉の順であった。吸入アレルゲンでは、ハウスダスト、イヌ皮屑、ヤケヒョウヒダニの順

であった（図3）。尚、アレルギーコンポーネント特異的IgE抗体価については、現在、ISACにて測定中である。

・臨床経過

1歳6ヵ月時点で、喘鳴の既往を認めたのは3例（3%）、1抗原以上の即時型食物アレルギーは67例（72%）であった。その内訳は、鶏卵37例、牛乳31例、小麦18例、大豆・魚2例、ピーナッツ・エビ・イカ・バナナが各1例であった。

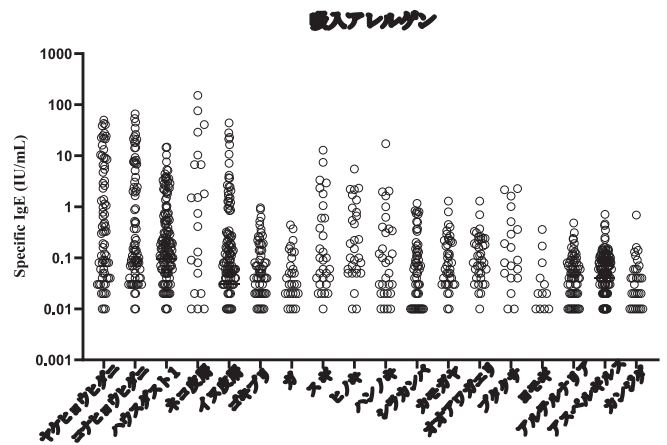


図1 登録時の吸入アレルゲン特異的IgE抗体価の分布

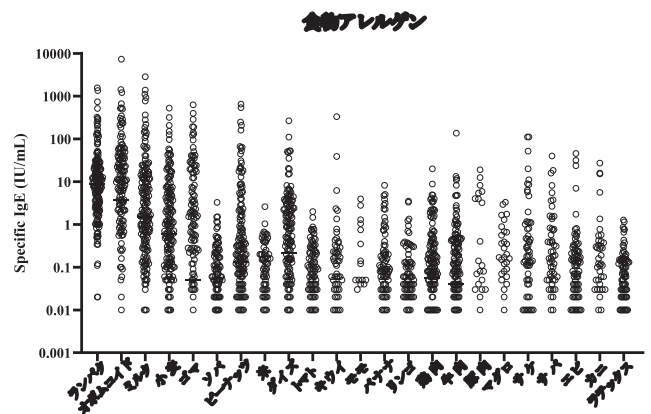


図2 登録時の食物アレルゲン特異的IgE抗体価の分布

表1 登録時の患者背景

症例数	93例
月齢(ヵ月)	6.7(5.7-7.8)
男児	63(68%)
帝王切開	9(10%)
喘鳴の既往	0(0%)
湿疹の合併	84(90%)
1抗原以上の食物除去	88(95%)
1抗原以上の即時型食物アレルギー	59(63%)

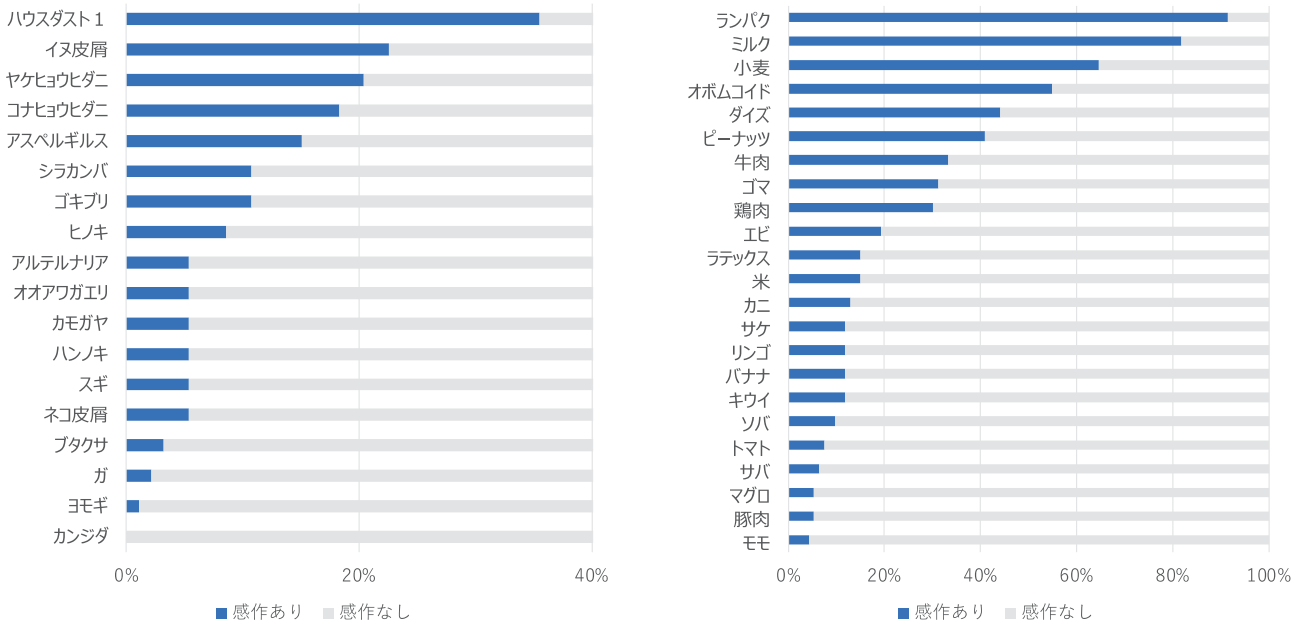


図3 登録時のアレルギー感作状況

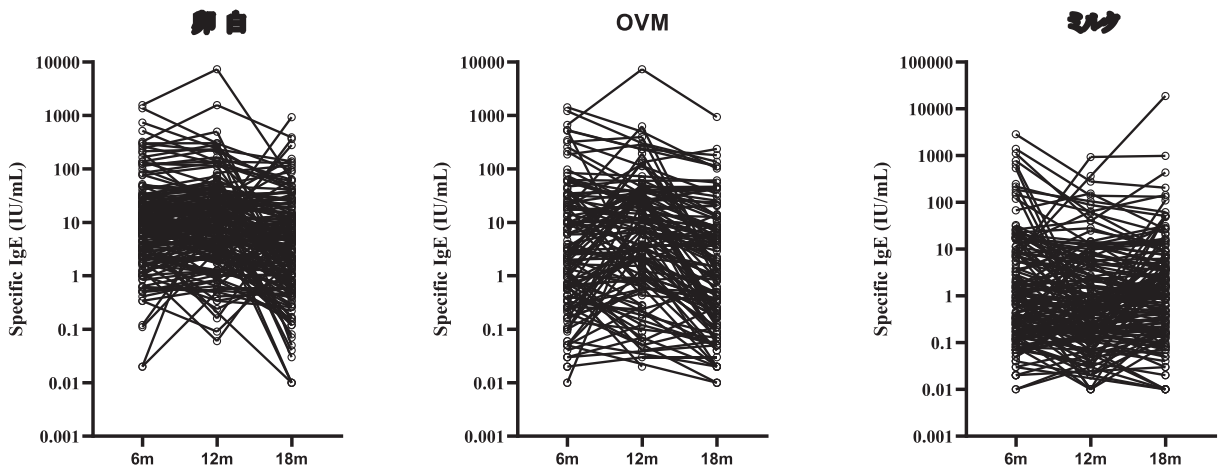


図4A アレルギー特異的IgE抗体価の推移

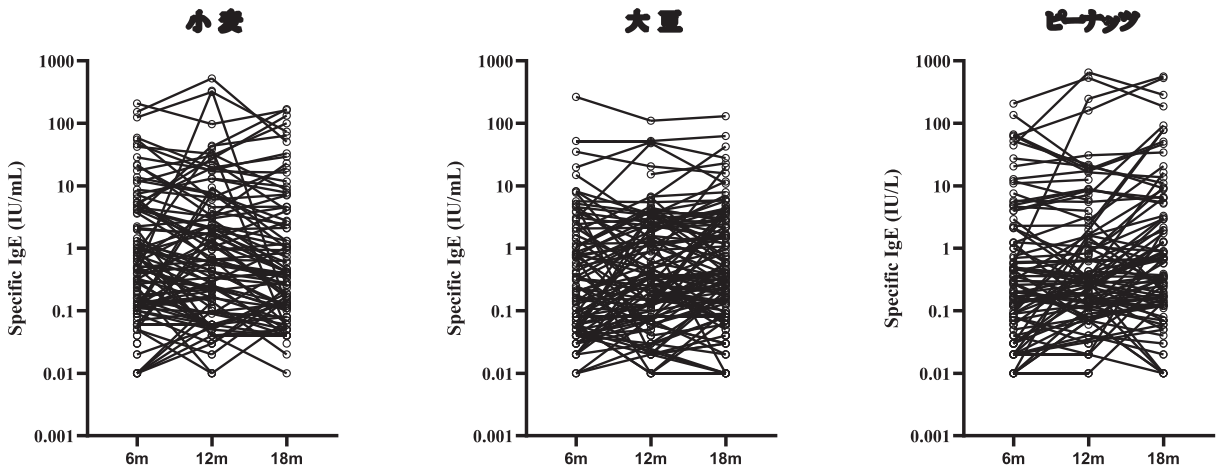


図4B アレルギー特異的IgE抗体価の推移

・食物アレルギー特異的 IgE 抗体価および感作率の推移

感作率が上位 5 番目までの食物アレルギーに対する特異的 IgE 抗体価の推移を図 4A・B に示す。登録時、12 ヶ月時、18 ヶ月時の特異的 IgE 抗体価 (IU/mL) の中央値は、卵白では 8.7、8.0、3.1、オボムコイドは 0.67、2.2、0.25、ミルクは 0.63、0.12、0.82、小麦は 0.11、<0.1、<0.1、大豆は<0.1、<0.1、0.15、ピーナッツは<0.1、<0.1、<0.1 であった。登録時、12 ヶ月時、18 ヶ月時の感作率 (%) については、卵白が 91、96、95、オボムコイドが 55、81、85、ミルクが 82、76、73、小麦が 65、71、71、大豆が 44、67、61、ピーナッツが 41、63、67 であった。

<研究 2・3>

2023 年 3 月時点で登録症例は 21 例であった。当初の見込みより対象症例が少ないため、2024 年度は研究協力施設を増やし、症例登録を進める予定である。

【考察】

現時点までに、乳児期の食物アレルギー、吸入アレルギーへの感作状況が明らかになった。乳児期に多い鶏卵、牛乳、小麦のアレルギーへの感作だけでなく、ピーナッツ感作を約 40% に認めており、食物アレルギー発症のリスクがある乳児では、これらの食物を離乳食に導入する際には注意が必要と考えられた。今後、アレルギーコンポーネ

ント特異的 IgE 抗体価の結果と合わせて、評価する必要がある。

本研究では、集積したデータを用いて潜在クラス分析を行い、複数のクラスを同定し、各クラスの特異的 IgE 抗体価や臨床的特徴について分析を行う予定である。2022 年度は個人情報保護法の改訂に伴う国立病院機構内における臨床研究の取り扱いが変更され、当院倫理委員会での審議が大幅に遅れた。本研究においても、その影響により研究開始が遅くなり、当初の研究スケジュールに遅れを生じた。また<研究 1>の選択基準を満たす症例が想定より少なかったため、<研究 2>の前向きコホートを解析対象に組み入れ、最終的に目標症例数への到達を目指すこととした。このため現時点で主要評価項目についての評価は実施できていないが、2023 年度以降も症例登録を継続し、研究を完遂する予定である。

今後の研究活動について

本研究により、乳児期の食物アレルギーへの感作状況が明らかになり、離乳食を早期に導入するのに最適な対象の感作パターンや、感作パターンから食物アレルギーの発症リスクの高い対象が明らかになることで、発症予防法の開発に寄与し、感作パターン別の最適な治療介入方法を確立する上で、貴重なデータとなると考えられる。研究で得られた成果を確認するために、今後、別のコホート集団による解析が必要になる。

参考文献

- 1.海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫. 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会「食物アレルギー診療ガイドライン 2021」. 2021.
- 2.Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:276-286.
- 3.Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372:803-813.
- 4.Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019.
- 5.Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:224-232 e228.
- 6.Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. Early Discontinuation of Cow's Milk Protein Ingestion Is Associated with the Development of Cow's Milk Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021.
- 7.Takahashi K, Yanagida N, Itonaga T, et al. Phenotyping of immediate-type food allergies based on 10 years of research: A latent class analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33:e13873.
- 8.Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27 Suppl 23:1-250.
- 9.Koike Y, Yanagida N, Sato S, et al. Predictors of Persistent Wheat Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176:1-6.
- 10.Koike Y, Sato S, Yanagida N, et al. Predictors of Persistent Milk Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:177-180.
- 11.Ohtani K, Sato S, Syukuya A, et al. Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int*. 2016;65:153-157.
- 12.Taniguchi H, Ogura K, Sato S, Ebisawa M, Yanagida N. Natural History of Allergy to Hen's Egg: A Prospective Study in Children Aged 6 to 12 Years. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183:14-24.