

|                    |   |          |      |
|--------------------|---|----------|------|
| 研究課題名              | 鶏卵粉末を用いた標準化された食物経口負荷試験の確立に関する多施設研究  |          |      |
| フリガナ               | ヤナギダ ノリユキ   |          |      |
| 代表者名               | 柳田 紀之   |          |      |
| 所属機関（機関名）<br>（役職名） | 独立行政法人国立病院機構相模原病院 小児科<br>医長   |          |      |
| 共同研究者              | 氏名（フリガナ）  | 所属機関・役職名 | 役割分担 |
|                    | 次ページ参照  |          |      |
| 本助成金による発表論文、学会発表   | 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（牧田 英士ほか）<br>2016 年日本小児アレルギー学会<br>牛乳 25 ml 相当の加熱牛乳粉末負荷試験の検討（堀口 悠人ほか）<br>2016 年日本小児アレルギー学会<br>全卵粉末入りジュースを用いた食物経口負荷試験の検討（原著論文）<br>柳田 紀之ほかアレルギー（0021-4884）65 巻 3 号 Page193-199（2016）<br>Yanagida N, et al. Safety and feasibility of heated egg yolk challenge for children with egg allergies. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2017. |          |      |

## 研究結果要約

あらかじめ調理された粉末状の負荷試験食を用いて多施設で鶏卵の食物経口負荷試験を段階的に行なった。

2016 年 10 月～2017 年 3 月に全施設で 217 例のエントリーがあった。年齢の中央値 1.9 歳、卵白特異的 IgE の中央値は 10.0kU<sub>A</sub>/L であった。臨床データが欠損した 46 例、検査データが欠損した 5 例を除外し、最終的に 166 例を検討対象とした。

鶏卵 1/32 に相当する負荷試験の陽性率は 12.9%、1/8 に相当する負荷試験の陽性率は 6.3%、1/2 に相当する負荷試験の陽性率は 9.8% で全体の陽性率は 9.6% であった。

陽性者 16 例の症状の内訳は皮膚症状 10 例、呼吸器症状 8 例、消化器症状 7 例であった。症状は軽症 3 名、中等症 13 名で重症の症状は認めず、安全に負荷試験を行なうことができた。

15 例に治療が行なわれ、治療の内訳は抗ヒスタミン薬 13 例、β<sub>2</sub> 吸入 8 例、ステロイド投与 5 例で速やかに全例回復した。アドレナリンの投与はなかった。

比較的低年齢の鶏卵アレルギー児を対象に少ない抗原量から段階的に負荷試験を行なっていくことにより、低い陽性率で、重篤な症状なく、安全に解除を進めて行くことが出来ることが明らかになった。

## 共同研究者リスト

|  | 氏名    | 所属機関名<br>役職                                  | 役割分担<br>メンバーとする理由（簡潔に記載） |
|--|-------|--|--------------------------|
|  | 浦島 充佳 | 東京慈恵会医科大学<br>分子疫学研究室 教授                      | 統計解析、研究デザイン管理            |
|  | 木戸 博  | 徳島大学疾患酵素学研究センター 生体<br>防御・感染症病態代謝研究部門<br>特任教授 | 食物抗原測定                   |
|  | 小池 由美 | 長野こども病院<br>総合小児科 医長                          | 症例登録（専門病院）               |
|  | 三浦 太郎 | 東京医科大学<br>小児科 助教                             | 症例登録（専門病院）               |
|  | 藤田 英寿 | 愛和病院<br>小児科医長                                | 症例登録（一般病院）               |
|  | 大谷 清孝 | 相模原協同病院<br>小児科副部長                            | 症例登録（一般病院）               |
|  | 武石 大輔 | 城北病院<br>小児科部長                                | 症例登録（一般病院）               |
|  | 江村 重仁 | 長岡中央総合病院<br>小児科医長                            | 症例登録（一般病院）               |
|  | 渋川 靖子 | 竹田総合病院<br>小児科医員                              | 症例登録（一般病院）               |
|  | 伊東 建  | 厚木市立病院<br>小児科上席医長                            | 症例登録（一般病院）               |
|  | 緒方 美佳 | 熊本医療センター<br>小児科医員                            | 症例登録（一般病院）               |
|  | 小川 絢子 | 東邦大学大橋病院<br>小児科医員                            | 症例登録（一般病院）               |
|  | 鈴木 誠  | 長後中央医院<br>院長                                 | 症例登録（開業医）                |
|  | 村野 明子 | 村野小児科アレルギー科<br>副院長                           | 症例登録（開業医）                |
|  | 小俣 貴嗣 | こまたアレルギー科小児科クリニック 院長                         | 症例登録（開業医）                |
|  | 井口 正道 | 井口小児科クリニック<br>院長                             | 症例登録（開業医）                |
|  | 石田 和子 | 石田小児科医院<br>副院長                               | 症例登録（開業医）                |

## 研究目的

**目的 (1) 定型負荷試験食の確立** 負荷試験食を簡便に準備することを可能とし、調理条件によるばらつきをなくす。

**目的 (2) 安全な負荷試験方法の確立** 必要以上の摂取を行なうことなく、十分な時間観察できるより安全な負荷試験方法の確立を目指す。

**目的 (3) 負荷試験方法および栄養指導の標準化** 専門施設以外でも十分な患者指導ができる標準化された方法を確立する。

**意義 (1) 定型負荷試験食の確立** あらかじめ調理された粉末状の負荷試験食を用いることにより、負荷試験食を簡便に準備することが可能となり、従来負荷試験食の準備が難しかった医療機関でも容易に施行できるようになる。

**意義 (2) 安全な負荷試験方法の確立** 微量の単回投与から負荷試験を開始し、後日、総負荷量が多い負荷試験を行なう方法により、過量な負荷量になるのを防ぎ、従来の陽性率より低い陽性率で負荷試験を行なうことが可能になる。誘発症状も十分に観察できるため、症状が軽症化することが予想される。安全かつ簡便な負荷試験方法を確立し、様々な医療機関で負荷試験を実施しやすくなる。

**意義 (3) 負荷試験方法および栄養指導の標準化** 評価項目、治療方法を標準化することにより、負荷試験以外でも誤食等の対応等に利用できる。負荷試験後の栄養指導を標準化することにより、専門施設以外でも十分な患者指導ができ、医療水準の向上に寄与することができる。

## 研究計画及び研究手法

### (1) 負荷試験食

調理済みの粉末状の負荷試験食を各施設に郵送する。

日本ハム社製鶏卵負荷試験用粉末 (1 包鶏卵 1/8 個相当、無償提供) を水に溶解し 1)、ジュースとして使用する。事前に抗原量を測定し、施設間の差が無いように調整する。

### (2) 負荷試験方法

(対象) 微量での即時歴の既往がない初回の入院または外来鶏卵負荷試験を行なう患者

(目標症例数) 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。

結果を統計学的に解析する。

### (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する。

## 計画通りに実施できた内容

(1)-(3) まで多くの施設で計画通りに行なうことができた。

## 計画通りに実施できなかった内容

各施設の倫理委員会の承認に時間がかかり、6 月開始の予定が 10 月にずれ込んだ。倫理委員会の許可が得られず、2 施設が研究開始できなかった。

### 計画以外で行なった内容

当院の過去のデータを用いて、本研究と類似する鶏卵の負荷試験（卵黄、全卵）を抽出し、後方視的な検討を行なった2)。

#### 平成 28 年 4 月～ 9 月

負荷試験食準備

鶏卵の粉末の抗原量を測定して、各施設でのずれがないように確認し調整する。

各施設に負荷試験食を発送する。

各施設における倫理申請

各施設食物負荷試験実施体制整備（申請者が各施設を訪問し、実施体制を確認）

#### 平成 28 年 10 月～平成 29 年 3 月

各施設毎の症状誘発時の対応方法の確立

症例登録

研究結果解析・統計解析

学会発表・論文化準備

#### 平成 28 年 4 月～

誘発症状の重症度評価の検討

牛乳における検討（相模原病院）などを予定

### 結果と考察

対象

2016 年 10 月～2017 年 3 月に全施設で 217 例のエントリーがあった。（年齢中央値 1.9 歳、卵白特異的 IgE 中央値 10.0 kUA/L）

臨床情報が欠損している 46 例、検査値が足りない 5 例を除外し、最終的に 166 例を検討対象とした。

### 負荷試験結果

|     |       | 鶏卵    |      |      | 合計   |
|-----|-------|-------|------|------|------|
|     |       | 1/32  | 1/8  | 1/2  |      |
| N 数 | 度数    | 62    | 63   | 41   | 166  |
|     | 陽性 度数 | 8     | 4    | 4    | 16   |
|     | 陽性率   | 12.9% | 6.3% | 9.8% | 9.6% |

全体の陽性率は 9.6% であった。

陽性者 16 例の症状の内訳は皮膚症状 10 例、呼吸器症状 8 例、消化器症状 7 例であった。

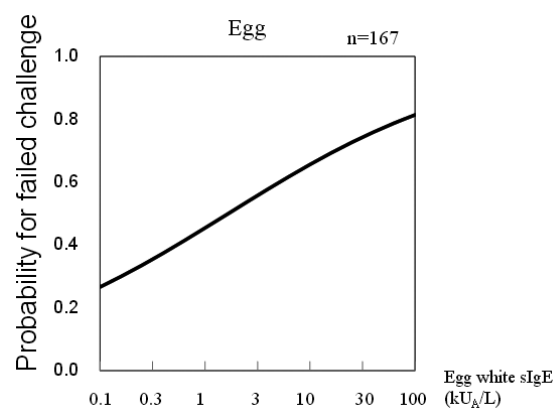
症状は軽症 3 名、中等症 13 名で重症の症状は認めず、安全に負荷試験を行なうことができた。

15 例に治療が行なわれ、治療の内訳は抗ヒスタミン薬 13 例、 $\beta_2$  吸入 8 例、ステロイド投与 5 例で速やかに全例回復した。アドレナリンの投与はなかった。

考察

比較的低年齢の対象に少ない抗原量から負荷試験を行なっていくことにより、低い陽性率で、重篤な症状なく、解除を進めて行くことが出来ることが明らかになった。

本スタディーにおいて、最終的に鶏卵アレルギーと診断される確率を下記に示す。



・本助成研究で、所期の結果は得られたどうか  
予想された結果を得ることができた。

特に負荷試験を行なうのが困難な開業医において負荷試験を容易に安全に行なうことが出来たのは大きな収穫である。

・助成期間後に残された課題  
鶏卵だけでなく牛乳において同じ取り組みが必要である。

・学会や論文発表等の予定  
2017年6月 アレルギー学会で発表予定(千代反田雅子)  
鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツの4抗原で論  
文化中(柳田紀之)

### 今後の研究活動について

鶏卵で多施設で負荷試験食を活用することができ、粉末のあらかじめ調理された負荷食品が非常に有用であることが分かった。研究費の継続はできなかったが、他の競争的研究費を用いて、研究を継続し、誘発症状の重症度の前向きな検討や牛乳粉末を用いた負荷試験の多施設での検討を行なう予定である。

### 参考文献

- 1) 柳田 紀之, 佐藤 さくら, 海老澤 元宏 . 全卵粉末入りジュースを用いた食物経口負荷試験の検討 . アレルギー . 2016;65:193-199.
- 2) Yanagida N., Sato S., Asaumi T., Ogura K., Borres M. P., Ebisawa M. Safety and feasibility of heated egg yolk challenge for children with egg allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017.