

研究課題名	食物アレルギー児の QOL に着目した予後に関する研究
フリガナ	ナガオ ミヅホ
代表者名	長尾 みづほ
所属機関 (機関名) (役職名)	国立病院機構三重病院 臨床研究部 アレルギー疾患治療開発研究室長
本助成金による 発表論文, 学会発表	第 67 回日本アレルギー学会学術大会(2018/6/22-24)で発表予定

研究結果要約

食物アレルギー診療の向上に伴い、積極的に食物経口負荷試験がなされ、その後に適切な栄養指導を行うことで、不必要な除去を減らし、必要最小限の除去となるように指導されている。しかし、病状として寛解傾向になることと、保護者や患児の QOL が改善することは必ずしも一致しない。そこで、本研究では経口負荷試験を受けた児の QOL について食物アレルギーの疾患特異的 QOL 質問紙である FAQLQ-PF を用いて調査した。その結果、4 歳以上の児は 3 歳以下の児よりも QOL 全体が低下しており、因子別にみると社会的・栄養的制限については年齢による影響はあまりみられなかったが、食物への不安や感情への影響は 4 歳以上で QOL が低下している傾向にあった。

また、栄養摂取頻度調査票から食物アレルギー児の栄養状態をみたところ、カルシウム、鉄、ビタミンなど多くの栄養素が充足していない児がみられた。これは必ずしも QOL や食物アレルギーの重症度とは関連しておらず、比較的軽症例でもみられたことから、食物アレルギー児の指導には栄養面からのより積極的な介入も必要と考えられた。

今後 QOL の経時的な変化を追うことで、QOL が低下している児、低下していきそうな児にどのような因子が関わっているのか検討し、早期介入することで QOL の向上を図れることを目指す。

研究目的

食物アレルギーの診療では食物負荷試験が積極的に実施され、負荷試験結果に基づいて、必要最小限の除去食指導が行われるようになった。定期的に負荷試験を行っていくと、多くの食物アレルギー

ギー児では成長とともに摂取可能閾値が上昇して(寛解傾向となり)、除去レベルを緩めることができる。しかし、病状として寛解傾向になることと、保護者や患児の QOL が改善することは必ずしも一致しない。寛解傾向と判断されても、過去のアナフィラキシー体験がトラウマとなり食べることへの恐怖が続く場合や、部分的な制限が残るために負担感が減ったと感じられない場合などがある。そのような状況の中、食物アレルギーの自然経過や予後に関する研究は多いが、真の患者アウトカムである QOL に関する予後研究はまだ行われていない。

そこで、本研究では、QOL に着目して食物アレルギーの予後を調査することにより、QOL を阻害する要因、改善する要因を明らかにして、食物アレルギー診療の向上をめざす。・・・・・・

・我々は保護者からみた食物アレルギー児の疾患特異的 QOL 質問紙 (The Food Allergy QoL-Parent Form : FAQLQ-PF)の日本語版開発を行った¹。これを用いることで食物アレルギーの QOL を総合的に評価できるとともに「食物への不安」、「情緒的影響」、「社会・環境的食物制限の負担」といった要因別の検討も可能になる。国際的に妥当性の検証が行われているので、QOL の国際比較も可能である。

研究計画及び研究手法

対象は、国立病院機構三重病院を受診した食物アレルギー患者のうち、診断や除去レベルの確認等の目的のために食物経口負荷試験を受け、本調査への同意が得られた者とした。

方法は、同意取得後に、保護者には年齢、性別、除去食物とその摂取レベル、アナフィラキシーの既往の有無、他のアレルギー疾患の合併の有無、アレルギー疾患の家族歴、居住地区、メールアドレスなどの臨床情報を記入式のアンケートを行った。また、摂取している食物の栄養状態については、長谷川らの開発した食物アレルギー児に対する栄養摂取頻度調査票¹を用いて評価した。食物アレルギーの QOL 調査票は、水野らによって日本語にバリデーションされた Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form (FAQLQ-PF)²を用いた。この FAQLQ-PF は、オンラインアンケートにて収集した。担当医師は、患者背景として、気管支喘息の合併の有無を確認し、ある場合には重症度について評価した。アトピー性皮膚炎についても合併の有無を確認し、ある場合には EASI score を算出して重症度を評価した。負荷試験の結果は ASCA score を用いて出現した症状の程度を評価し、そのスコアを摂取した食品のタンパク量で割ったもの(TS/Pro)で重症度を評価した。また、負荷試験の結果から摂取可能な閾値を決定し、栄養指導を行った。

負荷試験後から毎月 1 回オンラインのアンケートをメールで依頼し、食物アレルギーの除去していた食物の摂取状況に変化がみられたかどうかと、アレルギー症状が誘発されたかどうかの確認を行った。

負荷試験から 6 ヶ月後には、FAQLQ-PF の調査をオンラインアンケートを用いて行った。当初の

予定では、食物摂取頻度調査票についてもあわせて行う予定であったが、年齢によっては6ヶ月でも摂取する食物の内容がアレルギーよりも成長のために影響を受けること、調査用紙がオンラインアンケートでは非常に煩雑なものとなることから、情報収集が困難であると判断し計画から除外した。

主要評価項目としては、6ヶ月後のQOLの改善、副次評価項目として6ヶ月後の摂取レベルの変化を解析することとしている。そして、QOLをアウトカムとして、ロジスティック回帰解析により、QOL改善因子、阻害因子を明らかにすることとしている。

当初の計画では予定していなかったが、登録時のQOLについて、各因子でどのようなフェノタイプが存在するかクラスター解析を行った。また登録時の栄養摂取頻度調査票から、食物アレルギー児の栄養状態についても検討を行った。

当初の予定では、研究開始を平成29年6月から9月までの3ヶ月間を予定していたが、データベースの立ち上げや倫理審査委員会の承認が遅れ、実際の症例登録が8月からとなった。そのため、予定していた300名の症例登録に達するのに12月まで要した。

結果と考察

平成29年8月から12月までの間に331名の患者が登録された。このうち、患者情報とFAQLQ-PFのデータの欠損がないのは281名、FAQLQ-PFの対象年齢である12歳以下のものは264名で男児165名、女児99名、年齢の中央値は4歳であった。

0-3歳、4-6歳、7-12歳の年齢群別で比較すると、QOL全体のスコアの平均は0-3歳、4-6歳、7-12歳でそれぞれ2.5、3.2、3.1と4歳以上でQOLが低下していた。FAQLQ-PFは、食物への不安(FA)、感情への影響(EI)、社会的・栄養的制限(SDL)、の因子に分けられるため、各因子毎の年齢による差を検討した。FAは各年齢群でそれぞれ2.3、3.5、3.4、EIはそれぞれ2.1、3.0、3.0、SDLはそれぞれお2.9、3.1、3.0となっていた。つまり、社会的・栄養的制限については年齢による影響はあまりみられなかったが、食物への不安や感情は4歳以上でQOLが低下している傾向にあった。これはFAQLQ-PFの日本語版を開発したときの結果と同等といえる²。このQOLのスコアについて各因子の特徴についてクラスター解析を行った。7クラスターに分類し、C1：総スコア高く、各ドメインスコアが同等、C2：総スコアが次に高くで各ドメイン同等、C3：総スコア中等度で各ドメイン同等、C4：総スコア中等度でFAスコアが高い、C5：総スコア中等度でSDLスコアが高い、C6：総スコア中等度でFAスコアが低い、C7：全ドメイン低値、という特徴があり、年齢はC1で高く(6歳)、C6とC7で低かった(1.5、1歳)。アナフィラキシー既往の割合はC1、C2で高かった。これらの結果から、年長以上の年齢、アナフィラキシーの既往がQOLの低下と関連しており、特に食物への不安ぞ増強させていることが示唆された。これが経口負荷試験

の結果によりどのように変化するか、6ヶ月後の結果が揃った時点で解析を進める予定である。

登録時の食物摂取頻度調査票は調査票の作成が2-7歳で開発されているため、対象年齢であり、調査票の記入漏れが無かった112名に対して検討した。まず、調査票から得られた摂取量に対して、「日本人の食事摂取基準（2015年版）」の基準値に対する栄養素等摂取量と比較して充足度を求めた。これを、除去食品数、誘発症状などの臨床情報とともに、食物アレルギー児の栄養摂取状況について解析した。その結果、全体のカロリー摂取量が不足している児が57.9%、カルシウムが不足している児が82.9%、ビタミンB2が不足しているものが63.6%、とカロリーだけではなく、特定の栄養素が不足しやすい状況であることが示唆された。また、不足しやすい栄養素であるカルシウム、鉄、さらに、ビタミン、ミネラルすべてにおいて基準値未満であったものが9名存在した。9名の特徴をみると、多抗原除去や重症児、食べ物へのこだわりが強い児だけでなく、比較的軽症児もあり、一定の傾向はみられなかった。日常診療では気づかれにくい軽症児にも低栄養状態がみられる場合があるため、質問紙などを用いてスクリーニングを行うことは重要だと考えられた。現在、実際の摂取量からみた栄養状態、成長との関連について検討を進めている。

現在、予定症例数に達するまでの期間が長引いたことから、登録から半年後のFAQLQ-PFの結果の集積が終了していない。そのため、本研究の主要評価項目である6ヶ月後のQOLの改善についての検討がまだ行っていない状況である。現在、6ヶ月を経過した症例では、8割以上の児の保護者から回答を得られている状況であるため、結果が揃い次第、解析をすすめる予定である。これまで、我々は、保護者からみた食物アレルギー児の疾患特異的QOL質問紙（The Food Allergy QoL-Parent Form：FAQLQ-PF）の日本語版開発を行った²。これを用いることで食物アレルギーのQOLを総合的に評価できるとともに「食物への不安」、「情緒的影響」、「社会・環境的食物制限の負担」といった要因別の検討も可能になる。国際的に妥当性の検証が行われているので、QOLの国際比較も可能となった。

海外では、経口負荷試験を受けた児の方が受けない児よりQOLが良いこと³、経口免疫療法の治療開始時に強い症状を起こした児ではQOLが低いこと⁴などの報告がある。国内では食物アレルギー児が除去解除を指示された後の食生活について報告⁵がある。

しかし、食物アレルギー児のQOLが自然歴の経過でどのように変化していくのか、予後との関連を検討した研究はない。日本では海外よりも、経口負荷試験で適切に診断するだけでなく、適切な栄養指導も積極的に進めている。また、乳児期でも感作のみで除去とせず、必要最小限の除去となるように指導がなされてきている。今回、6ヶ月後のQOLの変化についての集積はまだできていないが、QOLが向上した児の特徴、逆に低下した児の特徴を捉えることで、経口負荷試験の後にどのような介入がQOL向上に役立つのか、もしくは注意点はないかを検討していく。

今回の検討では、4歳以上の年齢群になると0-3歳の年齢群よりもQOLが低下する傾向にあっ

た。しかしこの結果からは、QOLが低下しているのは成長とともに社会性が高まり負担感が増しているのか、もしくは低年齢では自然寛解が望める児が多く存在するため、耐性獲得困難な児では、最初からQOLが低下しているのかの区別は困難である。本調査では6ヶ月後のQOLの変化のみとなるが、さらに長期的にQOLの変化を追跡することで、QOLが低下している児の特徴が明確になることが期待される。

今後の研究活動について

今回の調査で登録された患者に対して、さらに長期的な予後とそのQOLを評価することが可能である。QOLの向上には、食物アレルギーの疾患の重症度も関与するが、それ以外の因子も重要である。今回の結果により年齢が大きくなるとQOLが悪化する傾向にみられることから、長期的なQOLの変化をみることで、どのような児のQOLが悪化していくのかを知るのは重要である。

また、食物アレルギー児は、乳幼児期は主に保護者の負担が大きいが、成長とともに本人が食物アレルギーを自覚し、また生活での負担感を感じるようになる。そのため、アナフィラキシー時の対応など、治療の主体を成長段階に応じて移行していく必要がある。これを経時的なQOLの変化をみていくことで、どのようなタイミングでどのような因子の介入を本人に行っていくといいのか、明らかにしていきたいと考えている。

研究の二次的な成果として、食物アレルギー患者の登録システムが確立された。同意が得られた患者にはメールアドレスが登録され、震災など非常事態が発生したときには直ちに連絡網を作ることが可能である。

参考文献

- 1) 長谷川実穂, 今井孝成, 林典子, 海老澤元宏. 食物アレルギー児に対する半定量食物摂取頻度調査票による食事評価システムの構築. 栄養日本. 2012;55(6):496-505.
- 2) Mizuno Y, Ohya Y, Nagao M, DunnGalvin A, Fujisawa T. Validation and reliability of the Japanese version of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form. *Allergy international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2017;66(2):290-295.
- 3) Franxman TJ, Howe L, Teich E, Greenhawt MJ. Oral food challenge and food allergy quality of life in caregivers of children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):50-56.
- 4) Epstein Rigbi N, Katz Y, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Patient quality of life following induction of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatric allergy and*

immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2016;27(3):263-268.

- 5) 榎村春江, 和泉秀彦, 小田奈穂, 漢人直之, 伊藤浩明. 鶏卵・牛乳アレルギー児における除去解除後の食生活実態調査(第 5 報). 日本小児アレルギー学会誌. 2015;29(5):691-700.

以上