

ニッポンハム食の未来財団 平成 30 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	食物アレルギー児の食事指導における葛根湯併用の耐性誘導獲得効果の検討
フリガナ	イトウ ヤスノリ
代表者名	伊藤 靖典
所属機関（機関名） （役職名）	富山大学医学部小児科 助教
本助成金による 発表論文，学会発表	なし

研究結果要約

食物アレルギーの管理・治療としては、必要最低限度の除去を行い、自然な耐性獲得を待つのが主たる方針であるが、耐性獲得の見込めない重症食物アレルギー児も存在する。経口的摂取による経口免疫寛容誘導が近年注目されているが¹⁾、病理学的・免疫学的メカニズムについては、明らかになっていない点が多く、免疫寛容を適正に誘導することができれば、多くの食物アレルギー患者の救いとなる。

葛根湯は、感冒症状で使用される代表的な漢方薬であるが、研究指導者の山本らによりマウス食物アレルギー病態モデルにおける葛根湯の食物アレルギーの発症抑制効果が報告され、これらの研究結果より葛根湯が食物アレルギー患者に対する経口免疫寛容の治療手段となりえる可能性が明らかとなった²⁻⁴⁾。今回、ヒトの食物アレルギー患者に対して、葛根湯を併用した食事指導による治療効果を検討するために、当院にて単施設の葛根湯併用有無による非ランダム化比較試験を計画した。食物負荷試験結果に基づき食事指導を行い、6ヶ月間葛根湯の内服を併用し、その後の食物負荷試験による閾値変化を評価することを主評価項目としている。2017年より承認を得て開始し、目標症例数60例（葛根湯内服群・非内服群各30症例）とした。2019年2月末現在21名登録（内服11名、非内服10名）しており、現在も臨床研究遂行中である。現在のところ重篤な有害事象なく経過しており、今後更に症例を登録して臨床的効果について検討してく予定である。

研究目的

近年、食物アレルギーに罹患する子どもたちの数が増加傾向にある。現在の食物アレルギーの管理・治療としては、必要最低限度の除去を行い、自然な耐性獲得（寛解）を待つのが主たる方針であるが、耐性獲得の見込めない重症食物アレルギー児も存在する。このような児は、食生活の制限を強いられ、また予期せぬ誤食によりアナフィラキシーを生じ、学校給食での発症など社会問題にもなっている。

食物アレルギーに対して、経口摂取による経口免疫寛容誘導が近年注目されている。しかしながら、耐性獲得できた児もいる中で、耐性獲得できない児も存在する。経口免疫寛容の病理学的・免疫学的メカニズムについては、明らかになっていない点が多く、免疫寛容を適正に誘導することができれば、多くの食物アレルギー患者の救いとなる。

漢方薬は複数の治療標的に作用することによって、病的なバランスの偏りを改善することを目的にしている方剤が多く、アレルギー疾患のような多因子性疾患の治療に対する多成分系である漢方薬の基礎的及び臨床的有効性が示されている。葛根湯は、感冒症状で使用される代表的な漢方薬であるが、研究指導者の山本らにより、マウス食物アレルギー病態モデルにおける葛根湯の食物アレルギーの発症抑制効果が報告され、これらの研究結果より葛根湯が食物アレルギー患者に対する経口免疫寛容の治療手段となりえる可能性が明らかとなった。今回、実際にヒトの食物アレルギー患者に対して、葛根湯を併用しながら、ハムや加工品など微量に含まれる加工品などで、安全に摂取できる範囲内で食事指導を施行することにより、治療効果・安全性を評価し、免疫学的変化を検討することにより経口免疫誘導のメカニズムを解析することを目的とした。

食物アレルギーに対して、経口免疫寛容誘導を試みる経口免疫療法は各世界から報告されているが、いずれも原因食品を摂取させる報告のみであり、誘導しやすくする工夫などについての報告はない。

また、いずれの報告も 100%の成功はない（多くは 5-6 割）。また、経口免疫療法は誘発症状が重く、そのため舌下免疫療法や経皮免疫療法など、リスクを減らす研究が増えてきている。本研究は、より経口免疫寛容を誘導しやすくする可能性のある、新規の視点からの食物アレルギーの治療アプローチであると考えている。

また、食物アレルギー児に対する食事指導が、どの程度その後の耐性獲得誘導に効果があるのか、についてもこれまで論文としての報告は少ないため、貴重なデータとなり得ると考えた。

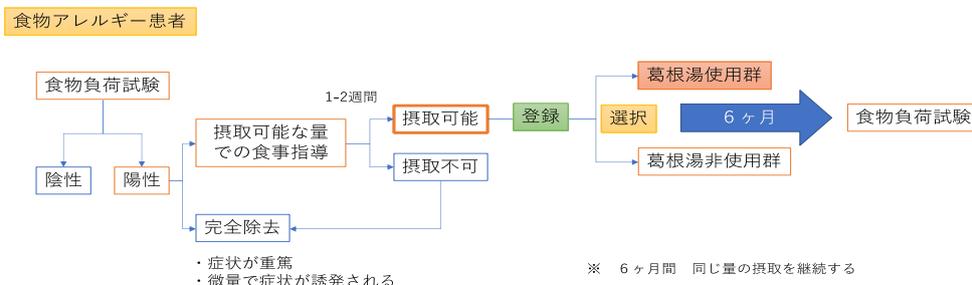
研究計画及び研究手法

- ・葛根湯の非ランダム化割付

食物負荷試験陽性の児に対して、食事指導を 1-4 週間行い、自宅での摂取が可能であると確認し、

本人及び代諾者の同意が得られた 16 歳以上の者、または、代諾者の同意および本人の賛意が得られた 16 歳未満の者を対象としている。葛根湯併用について本人・代諾者と相談し内服可能と判断したものを内服群とした。葛根湯の内服の同意がえられない者については非内服群とした。(図 1)

図 1



葛根湯内服群では、自宅で 1 日 1 回原因食品摂取前に葛根湯の内服を行う。葛根湯はツムラの葛根湯 (2.5g/包) を使用し、内服量は von Harnack の表に従い下記とした。

年齢	成人に対する量	投与量
3 歳未満	1/4	0.4 包/日 (1g/day)
3-6 歳	1/3	0.5 包/日 (1.2g/day)
7-11 歳	1/2	0.7 包/日 (1.8g/day)
12 歳以上	2/3	1 包/日 (2.5g/day)

葛根湯は食事指導開始から 6 ヶ月後の負荷試験施行時まで継続とした。

・評価項目

主要評価項目

- ・ 6 ヶ月間の誘発症状の有無
- ・ 6 ヶ月後の負荷試験の閾値の変化
- ・ 葛根湯の副反応の評価 (肝機能障害など)

副次的評価項目

- ・ 血液検査 (特異的 IgE 抗体、IgG4 抗体、リンパ球サブセットなど)

・ 予定症例数 60 例 (各群 30 例)

結果と考察

① 臨床試験の開始

2017年11月27日富山大学倫理委員会にて承認を受け、臨床試験を開始した。(臨 29-77 食物アレルギー児の食事指導における葛根湯併用の耐性獲得誘導効果の検討 -ランダム化比較試験-)

・臨床研究を開始したが、葛根湯が飲めない児も多く、ランダム化ができない状況となり、臨床研究の遂行が困難となったため、2018年6月に研究計画を一部変更し、葛根湯を内服できる児とできない児に振り替わる非ランダム化比較試験に変更した。

② 特定臨床研究への登録

本研究は、葛根湯の保険適用外治療に該当するため、特定臨床研究に該当すると判断されたため、特定臨床研究の申請を行い、2019年3月に承認され、現在、特定臨床研究として研究を継続している。

jRCTにも登録済 (<https://jrct.niph.go.jp/re/reports/detail/1503>)

③ 現在の進捗状況 (2019年2月末まで)

登録症例数： 21名 (うち、6ヶ月後評価終了 16名)

登録平均年齢は6.8歳(男児11名、女児10名)であり、原因食品は鶏卵11名、牛乳6名、コムギ3名であった。

登録症例背景

葛根湯内服群・非内服群において、年齢・男女比・合併症・総IgE・末梢血好酸球数に群間有意差は認められなかった。

登録総数 n=21		内服群 n = 11	非内服群 n=10
年齢(歳) 中央値(min-max)		6(5-10)	7.5(5-9)
男/女		6 / 5	5 / 5
原因食品	鶏卵	5	6
	牛乳	3	3
	小麦	2	1
合併症	気管支喘息	2	1
	アトピー性皮膚炎	3	2
検査	総IgE(平均±SD) IU/ml	1690±751	1678±1415
	好酸球数(平均±SD) / μ l	682±428	485±335

※各群で有意差なし

登録前食物経口負荷試験結果

群間登録前の食物経口負荷試験において原因食品の誘発閾値タンパク量・誘発症状重症度、負荷試験に基づく摂取指導量においても群間有意差はみられなかった。

	内服群 n = 11	非内服群 n=10	
登録時閾値 (タンパク量: mg) 中央値(min-max)	22 (3.3 – 1320)	66 (44 – 342)	p=0.171
誘発症状Grade	Grade1: 5 Grade2: 6	Grade1: 4 Grade2: 6	
摂取維持量(タンパク量: mg) 中央値(min-max)	6.6 (1.1 – 308)	14.3 (2.2 – 190)	p=0.432

6ヶ月後評価終了児の経過

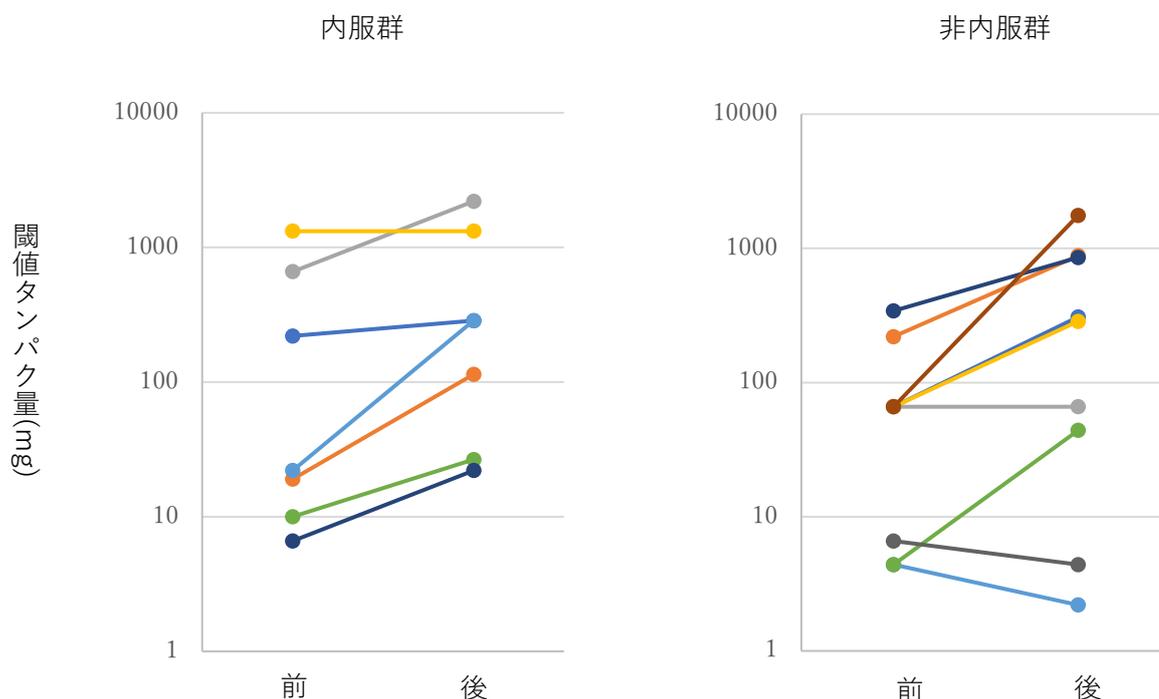
2019年1月24日時点で、6ヶ月の臨床研究が終了したのは葛根湯内服群7名、非内服群9名であり、脱落者はなく、自宅での誘発症状 Grade3 (重度) の有害事象は認めなかった。また、臨床的な有害事象や、総蛋白や肝機能などの一般生化学検査の明らかな異常は一人も見られなかった。

1 週間あたりの原因食品の平均摂取回数

葛根湯内服群は中央値 6.25/週 (2.25-7)、非内服群は 5/週 (0.75-7) であり、群間有意差は認められなかった (p=0.117)

閾値の変化

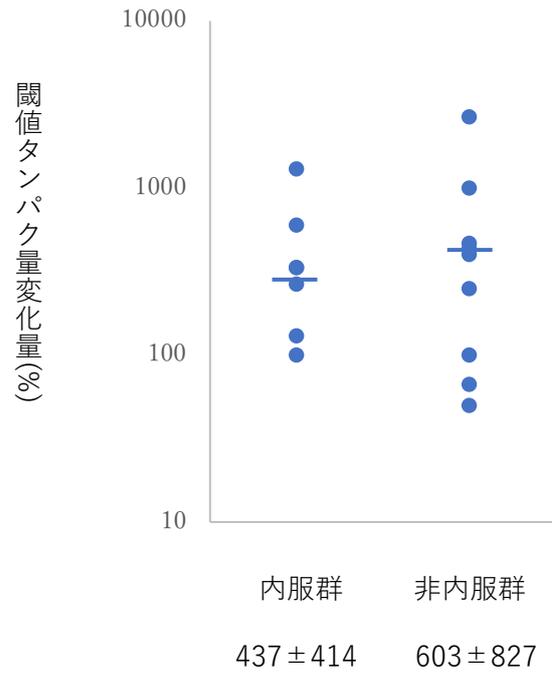
食物経口負荷試験による閾値評価では、葛根湯内服群 (n=7) では平均閾値タンパク量が登録時 322 ± 499mg が、607 ± 834mg に有意に上昇し (p=0.01、wilcoxon 検定)、非内服群においても平均閾値タンパク量は 93 ± 114mg から、467 ± 593mg に有意に上昇していた (p=0.01)。



閾値上昇したのは葛根湯内服群 6 名、非内服群 6 名、閾値の上昇がなかったのは内服群 1 名、非内服群 3 名であり有意差は見られなかった (χ^2 検定 : p=0.38)

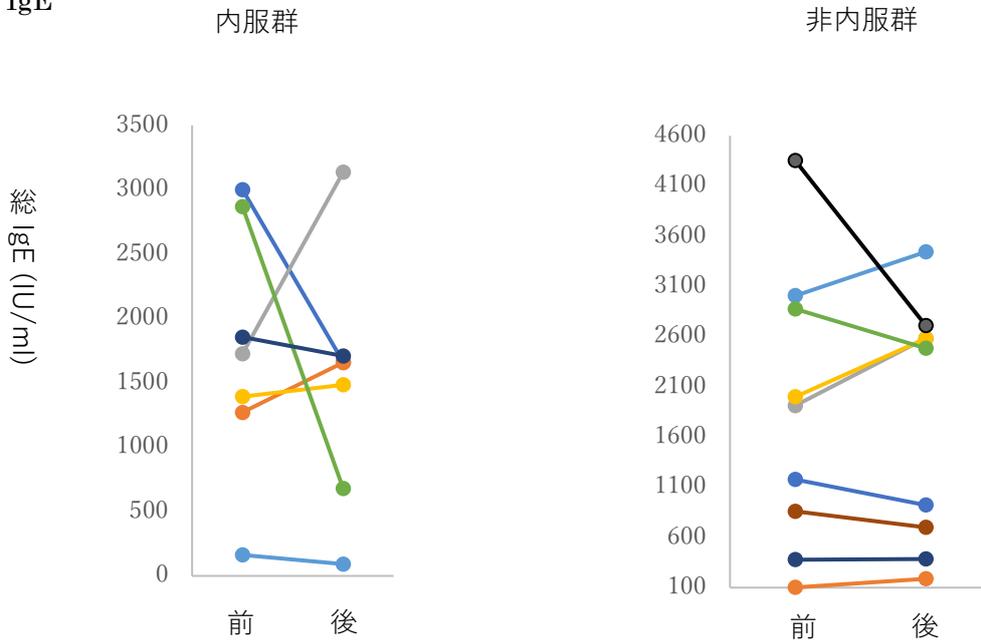
閾値変化量 (6 ヶ月後 / 登録時 * 100 %) は、葛根湯内服群は 437 ± 414

(%) であり、非内服群は 603 ± 827 (%) であった。統計学的な群間有意差は見られなかった (p=0.31)。



総 IgE、特異的 IgE 抗体の変化

総 IgE



総 IgE については 葛根湯内服群は上昇 3 名、低下 4 名、非内服群で上昇 5 名、低下 4 名であり有意差は見られなかった。

特異的 IgE 抗体 (N が少ないため、表にて全症例表示) (単位: IU/ml)

内服群

非内服群

牛乳

牛乳		前	6ヶ月後
P2	牛乳	100	100
	カゼイン	100	95.4
	β ラクトグロブリン	0.51	0.21
P5	牛乳	18.3	11.4
	カゼイン	26.7	17.2
	β ラクトグロブリン	0.27	0.36

牛乳		前	6ヶ月後
C2	牛乳	64	54.6
	カゼイン	44	36.9
	β ラクトグロブリン	32.7	27.3
C5	牛乳	9.15	4.33
	カゼイン	0.82	0.49
	β ラクトグロブリン	4.03	1.6

鶏卵

鶏卵		前	6ヶ月後
P8	卵白	24.3	16.7
	ホムコイト	15.1	11.5
P12	卵白	12.7	5.75
	ホムコイト	8.56	3.37
P17	卵白	100	100
	ホムコイト	100	100

鶏卵		前	6ヶ月後
C1	卵白	49.5	27.7
	ホムコイト	20.3	10.1
C6	卵白	1.71	2.86
	ホムコイト	1.72	3.47
C9	卵白	28.8	19.2
	ホムコイト	23.7	15.7
C11	卵白	41.8	41.2
	ホムコイト	34	28.8
C13	卵白	62.3	47.9
	ホムコイト	30.8	27.3
C16	卵白	100	100
	ホムコイト	100	97.2

小麦

小麦		前	6ヶ月後
P4	コムギ	30.8	28.1
	グルテン	45.9	25
	ω 5G	3.68	1.63
P15	コムギ	100	100
	グルテン	100	100
	ω 5G	8.18	2.82

小麦		前	6ヶ月後
C14	コムギ	4.39	4.89
	グルテン	5.31	5.58
	ω 5G	0.13	0.1

まだ症例が少なく、統計解析ができないが、内服群では IgE 抗体が低下している症例が多く (ただし、>100 の場合には評価困難)、今後も症例を蓄積し解析する予定である。

特異的 IgG4 抗体の変化 (mg/dl)

牛乳

牛乳		前	後
P2	カゼイン	11.4	13.5
	BLG	0.0807	0.101
P5	カゼイン	1.45	1.42
	BLG	0.07	0.07

		前	後
C7	カゼイン	2.17	1.31
	BLG	0.746	0.357
C20	カゼイン	0.0845	NA
	BLG	0.07	NA

鶏卵

鶏卵		前	後
P8	卵白	1.96	1.17
	OM	0.692	0.619
P12	卵白	0.56	0.732
	OM	0.428	0.572
P17	卵白	1.44	NA
	OM	0.277	NA

鶏卵		前	後
C1	卵白	0.214	0.317
	OM	0.117	0.138
C6	卵白	0.951	1.33
	OM	0.164	0.16
C9	卵白	1.54	1.47
	OM	0.476	0.623
C11	卵白	1.39	1.23
	OM	0.354	0.445
C13	卵白	1	0.948
	OM	0.354	0.435
C16	卵白	6.09	NA
	OM	2.44	NA

小麦

小麦		前	後
P4	コムギ	2.77	2
	グルテン	0.864	0.764
	ω5G	0.322	0.399
P15	コムギ	30	NA
	グルテン	30	NA
	ω5G	0.45	NA

小麦		前	後
C14	コムギ	0.957	1.02
	グルテン	0.547	0.766
	ω5G	0.0752	0.07

・ IgG4 については症例が少なく、統計解析評価はできないが、今後症例を蓄積する予定である。

今後の研究活動について

現在は、目標症例までは至っていないため、今後 2-3 年本研究を継続し、今後も症例を蓄積し 目標である各群 30 症例までエントリーを継続する予定であり、結果について学会や論文を予定している。

参考文献

- 1) Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Makela M, Nadeau KC, O'Mahony L, Papadopoulos N, Poulsen LK, Sackesen C, Sampson H, Santos AF, van Ree R, Timmermans F, Sheikh A. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017 Aug;72(8):1133-1147.
- 2) Yamamoto T, Fujiwara K, Yoshida M, Kageyama-Yahara N, Kuramoto H, Shibahara N, Kadowaki M. Therapeutic effect of kakkonto in a mouse model of food allergy with gastrointestinal symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148(3):175-85.
- 3) Yamamoto T, Fujiwara K, Tsubota Y, Kageyama-Yahara N, Hayashi S, Kadowaki M. Induction of Regulatory T Cells as a Novel Mechanism Underlying the Therapeutic Action of Kakkonto, a Traditional Japanese Herbal Medicine, in a Murine Food Allergy Model. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):146-56.
- 4) Nagata Y, Yamamoto T, Hayashi M, Hayashi S, Kadowaki M. Improvement of Therapeutic Efficacy of Oral Immunotherapy in Combination with Regulatory T Cell-Inducer Kakkonto in a Murine Food Allergy Model. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0170577.

以上