

ニッポンハム食の未来財団 2019 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	重症鶏卵アレルギー児に対する経口免疫療法ランダム化比較試験：炒り卵 vs 加熱卵粉末
フリガナ	ナガクラ ケンイチ
代表者名	永倉 顕一
所属機関 (機関名) (役職名)	国立病院機構相模原病院小児科 医師
本助成金による 発表論文, 学会発表	当初の計画通りに研究開始12ヶ月時までのフォローを実施して評価完了後は、日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、世界アレルギー学会、ヨーロッパアレルギー学会での学会発表、Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice、Pediatric Allergy and Immunology、Allergology International への論文投稿を予定している。

研究結果要約

< 背景 >

重症鶏卵アレルギー児は耐性獲得しにくく、既存の経口免疫療法(OIT)より安全な OIT の確立が望まれている。

< 目的・方法 >

安全かつ効率的な OIT の確立を目的として「加熱鶏卵粉末を用いた OIT で脱感作へ導入しその後炒り卵を用いた OIT へ変更すると、より安全かつ効率的に耐性獲得へ誘導できる」と仮説を立てた。対象を炒り卵群 or 鶏卵粉末群に無作為に分け、主要評価項目を 12 ヶ月時の耐性獲得とした。

< 結果 >

2019 年 6 月までに研究体制の整備、倫理委員会の承認、UMIN 登録を終了し、2019 年 7 月から症例登録を開始した。2020 年 4 月時点で 13 例（炒り卵群：6 例、鶏卵粉末群 7 例）を登録しフォ

ロー中(フォロー期間 0-6 ヶ月)である。研究開始時の年齢(炒り卵群 vs 鶏卵粉末群、以下中央値)は 7.8 歳 vs 8.8 歳、鶏卵アナフィラキシーの既往は 100% vs 71%、卵白/卵黄/オボムコイド特異的 IgE 値は 38.9/17.5/21.0 kUA/L vs 12.1/5.4/9.2 kUA/L であった。炒り卵群は全例が炒り卵の初回摂取を無症状で完了した。現時点でフォロー出来ている範囲での自宅での副反応の頻度は、中等症は 1.3% vs 0%、重症は 0%であった。重篤な有害事象、脱落は両群ともに 0 例であった。

<今後の予定>

当初の計画通りに研究継続し、目標症例(46 例)に向けて新規登録を継続する。

研究目的

<問題>

(1)食物アレルギーの疾病負担

食物アレルギーは増加傾向であり、社会的な問題となっている。特に鶏卵アレルギーは本邦の食物アレルギーの原因食物として最も多く、今後の対応が急務である。

(2)重症鶏卵アレルギーは耐性獲得が困難

一般的な食物アレルギー児への対応は、原因食物の除去をしつつ耐性獲得(=食べても症状が出なくなる状態)を待つことであるが、特異的 IgE 高値やアナフィラキシー歴のある鶏卵アレルギー児は耐性獲得しにくい傾向がある。

(3)経口免疫療法の問題点(治療効果、安全性)

近年、鶏卵アレルギー児に対して鶏卵を計画的に摂取させることで症状誘発閾値の上昇および耐性獲得を目指す経口免疫療法(OIT)が報告されているが、以下のように複数の問題点がある。

“問題点①”治療効果：脱感作状態後の耐性獲得への到達困難

筆者は OIT により脱感作状態(=連日摂取で無症状で摂取可能)へ到達できても耐性獲得へ誘導できる症例は少ないことを明らかにした¹⁾。脱感作後の耐性獲得への誘導が今後の検討課題である。

“問題点②”安全性：副反応

OIT に伴う副反応はほぼ必発である。筆者は副反応の多くは軽症から中等症であるが、一定の割合でアドレナリン筋注投与を要するような重篤な副反応を呈する場合もあることを明らかにした²⁾。

筆者はこれらの問題点に対して、目標量を低く設定する OIT を行い、既存の報告よりも副反応を少なく少量の脱感作状態(連日摂取で無症状)へ到達できたことを報告した^{3,4)}。しかし少量の脱感作後に耐性獲得(摂取間隔が開いても無症状)へ誘導する適切な方法は明らかでない。

“問題点③”食品形態による安全性や有効性の違い

鶏卵アレルギー児は卵白タンパクの加熱変性により摂取可能となる傾向がある。加熱をより充分に行った加熱鶏卵粉末を OIT に用いることで、炒り卵より安全に実施できる可能性があるが、これまで両者(加熱鶏卵粉末 or 炒り卵)の OIT の方法を比較して検討した報告はない。

<研究目的>

重症の鶏卵アレルギー児を耐性獲得へ誘導するための適切な方法を検証する。

「加熱鶏卵粉末を用いた OIT で脱感作へ導入しその後に炒り卵へ変更すると、より安全かつ効率的に耐性獲得へ誘導できる」と仮説を立てた。自然経過での耐性獲得が困難な重症鶏卵アレルギー児への適切な治療法が明らかになれば、今後の食物アレルギー診療に極めて有益な情報となる。

研究計画及び研究手法

少量・中等量、脱感作、耐性獲得の定義：本研究では以下のように定義する。

<M 玉の鶏卵 1 個相当 タンパク量 6200mg として換算>

少量：「加熱全卵 1/8 個」

中等量：「加熱全卵 1/2 個」

少量の脱感作状態：「加熱全卵 1/8 個相当を無症状で連日摂取可能」

中等量の耐性獲得：「鶏卵を 2 週間の完全除去後に加熱全卵 1/2 個相当を無症状で摂取可能」

研究対象患者：以下の選択基準をすべて満たした患者を対象とする。

- ①当院で鶏卵粉末を用いた少量導入 OIT を実施して 1 年以上経過
- ②少量の脱感作状態へ到達して 3 ヶ月以上無症状
- ③鶏卵を 2 週間除去後に加熱全卵粉末を用いた中等量の負荷試験(=確認試験)を行い陽性

研究デザイン：前向き非盲検ランダム化比較試験である。相模原病院の単施設で実施する。

研究の方法：

<ランダム化>

①鶏卵粉末群(加熱全卵粉末の摂取を継続する群)と②炒り卵群(炒り卵での摂取を行う群)にランダム化する。調整因子の層を症状誘発閾値として、置換ブロック法を用いて無作為に割り付ける。両群とも全卵 1/8 個相当を維持量とする。

<介入>

患者と保護者に対して摂取方法を指導する。開始 1、3、6、9、12 ヶ月後に定期診察を行う。開始 12 ヶ月後に鶏卵を 2 週間除去後に食物経口負荷試験を行い中等量の耐性獲得を評価する。

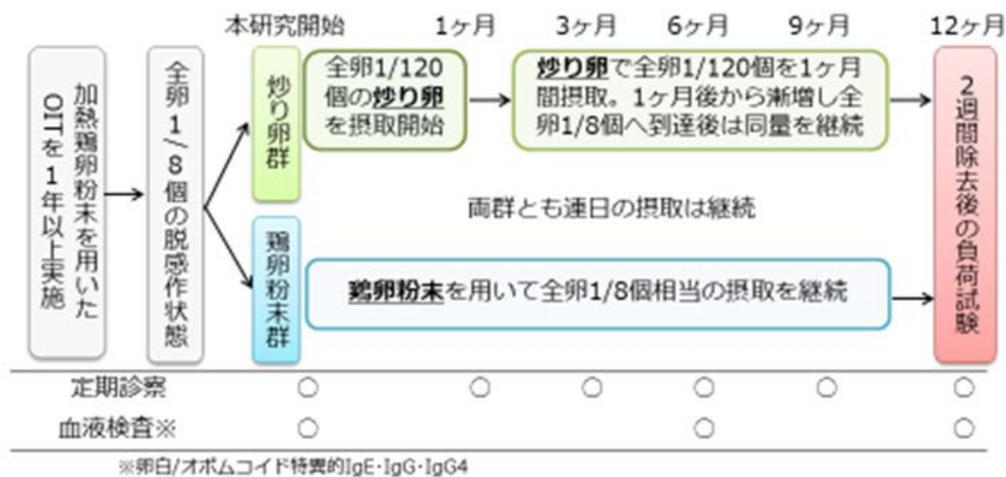
試験薬・試料準備：食物経口負荷試験には、日本ハム研究所の鶏卵粉末を用いる。我々は、本粉末の負荷試験食の有効性と安全性に関しては報告済である。(柳田 アレルギー.2016) 炒り卵の調理法・摂取量の測定法・摂取方法に関しては患児と保護者に丁寧に指導しておく。当院ではこれらの内容を自宅で再現性を持って実施出来ることが確認されている。

目標症例数：46 例(鶏卵粉末群 23 例、炒り卵群 23 例)

※耐性獲得率 鶏卵粉末群 30%、炒り卵群 70%、 $p=0.05$ 、検出力 0.8

主要評価項目：12 か月後の中等量の耐性獲得の有無 …食物経口負荷試験により評価する

副次評価項目：卵白/オボムコイド(OVM)特異的 IgE・IgG・IgG4 の変化、治療中の副反応



結果と考察

結果

<現在の進捗状況>

2019年4月-6月：研究体制の整備。倫理委員会の承認。UMIN登録を完了。

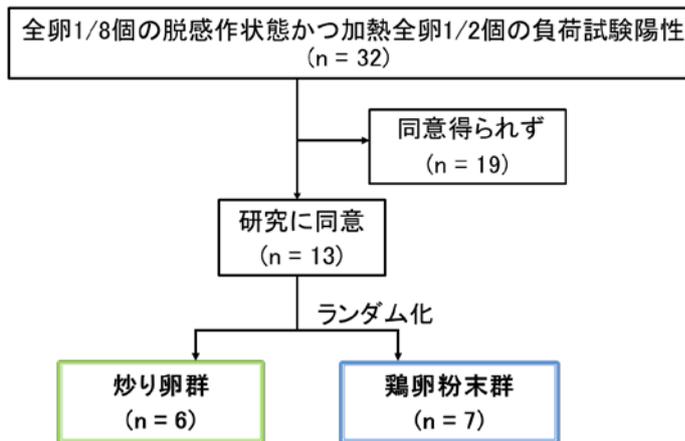
2019年7月以降：症例エントリーを開始。これまでに計13例が登録完了。研究継続中。

<対象>

32例の児が①当院で鶏卵粉末を用いた少量導入OITを実施して1年以上経過、②少量の脱感作状態へ到達して3ヶ月以上無症状、③鶏卵を2週間除去後に加熱全卵粉末を用いた中等量の負荷試験を行い陽性、の①-③の全基準を満たした。全例に対して研究プロトコルを説明した。

19例は研究参加に同意しなかった。理由としては、7例が炒り卵の調理が難しそう(手間が掛かる)、2例が本人が卵料理の匂いが嫌い、他は理由不明であった。

13例は研究参加に同意した。調整因子の層を症状誘発閾値として、6例を炒り卵群、7例を鶏卵粉末群に無作為に割り付けた。



<患者背景>

研究開始時の炒り卵群 6 例の年齢(以下、中央値)は 7.8 歳、鶏卵粉末群 7 例の年齢は 8.8 歳であった。炒り卵群の全例(100%)、鶏卵粉末群の 5 例(71%)に鶏卵アナフィラキシーの既往を認めた。鶏卵アナフィラキシーの既往の回数は両群とも 1 回であった。

研究開始時の食物経口負荷試験での症状誘発閾値は両群とも鶏卵タンパク量 1538mg、誘発症状の重症度は炒り卵群では軽症 2 例 中等症 4 例で、鶏卵粉末群では全例が中等症であった。

研究開始時の血中特異的 IgE 値は炒り卵群では卵白特異的 IgE 値 38.9 (kU_A/L)、卵黄特異的 IgE 値 17.5 (kU_A/L)、オボムコイド特異的 IgE 値 21.0 (kU_A/L)であり、鶏卵粉末群では卵白特異的 IgE 値 12.1 (kU_A/L)、卵黄特異的 IgE 値 5.4 (kU_A/L)、オボムコイド特異的 IgE 値 9.2 (kU_A/L)であった。

		炒り卵群 (n = 6)	鶏卵粉末群 (n = 7)
年齢		7.8歳 (7.7-18.8歳)	8.8歳 (6.9-12.2歳)
男:女		5 : 1	5 : 2
合併症	アトピー性皮膚炎	83% (5)	57% (4)
	気管支喘息	0% (0)	29% (2)
	アレルギー性鼻炎	67% (4)	57% (4)
鶏卵アナフィラキシーの既往	あり	6 (100%)	5 (71%)
	回数	1 (1-2)	1 (0-3)
研究開始時の負荷試験	症状誘発閾値	1538mg (769-3076mg)	1538mg (769-3076mg)
	症状重症度	軽症 2、中等症 4	中等症 7
総IgE (IU/ml)		1570 (615-5220)	942 (218-3510)
特異的IgE (kU _A /L)	卵白	38.9 (10.6-71)	12.1 (0.54-234)
	卵黄	17.5 (4.1-33.4)	5.4 (0.16-298)
	オボムコイド	21.0 (7.4-42.8)	9.2 (0.48-52.3)

<食事指導>

鶏卵粉末群の全 6 例に対して研究開始 1 ヶ月以内に全卵 1/120 個の初回摂取を実施した。全例で症状なく初回摂取を完了した。その後は、研究開始 2 か月以降より全卵 1/8 個への漸増を指導した。

		炒り卵群 (n = 6)
炒り卵の形態での初回摂取	実施	100% (6)
	症状あり	0% (0)

<安全性>

現時点でフォロー出来ている範囲での自宅での副反応の頻度は、中等症の副反応は 1.3% vs 0%、重症な副反応は 0%であった。重篤な有害事象、脱落は両群ともに 0 例であった。

考察

選択基準を満たした 32 例中 19 例が研究プロトコルに同意しなかった。理由としては、保護者の炒り卵の調理が難しそうや手間が掛かるという理由が最も多かった。鶏卵粉末を用いて 1 年以上 OIT を実施した児の保護者は、鶏卵粉末での OIT 継続を希望する傾向が高いことが判明した。

炒り卵への移行に関しては、全例で全卵 1/120 個の炒り卵の初回摂取を無症状で実施できた。本研究プロトコルは安全な方法と考えられた。

今後の研究活動について

当初の計画通りに研究開始 12 ヶ月時までのフォローを実施して、主要評価項目である研究開始 12 ヶ月後の中等量の耐性獲得の有無を評価する。また副次評価項目である卵白/オボムコイド特異的 IgE・IgG・IgG4 の変化、治療中の副反応を評価する。

重症の鶏卵アレルギー児を耐性獲得へ誘導する治療法は小児科領域およびアレルギー領域で注目されている分野である。本研究の評価完了後は、日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会、世界アレルギー学会、ヨーロッパアレルギー学会での学会発表、Journal of Allergy and Clinical

Immunology: In Practice、Pediatric Allergy and Immunology、Allergology International への論文投稿を予定している。

参考文献

- 1) Nagakura KI, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. Novel immunotherapy and treatment modality for severe food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;17(3):212-219.
- 2) Nagakura KI, Sato S, Yanagida N, Nishino M, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M. Oral Immunotherapy in Japanese Children with Anaphylactic Peanut Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(3):181-188.
- 3) Nagakura KI, Yanagida N, Sato S, Nishino M, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M. Low-dose oral immunotherapy for children with anaphylactic peanut allergy in Japan. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Aug;29(5):512-518.
- 4) Nagakura KI, Yanagida N, Sato S, Nishino M, Takahashi K, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M. Low-dose-oral immunotherapy for children with wheat-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Jan 24. doi: 10.1111/pai.13220. [Epub ahead of print]

以上