

ニッポンハム食の未来財団 2020 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	少量経口負荷試験による食物アレルギー児の保護者の不安軽減効果の検討
フリガナ	マキタ エイシ
代表者名	牧田 英士
所属機関 (機関名) (役職名)	自治医科大学附属さいたま医療センター小児科 助教
本助成金による 発表論文, 学会発表	第 57 回日本小児アレルギー学会学術大会 (2020 年 10 月 31 日・11 月 13 日、Web 開催) 「少量経口負荷試験による保護者の不安軽減効果の検討」

### 研究結果要約

海外では食物経口負荷試験(OFC)による保護者の quality of life の改善や不安軽減効果の報告があるが、抗原や負荷量によっては効果がないという報告もある。今回我々は本邦で広く行われている少量負荷の OFC による保護者の不安軽減効果を検討した。

地域の開業医から当科を紹介受診し、即時型反応の既往があり、初めて少量 OFC を行う予定の乳幼児 60 例(抗原は鶏卵 32 例、牛乳 22 例、小麦 6 例)とその母親を対象とした。母親に、(1)初診前、(2)初診後、(3)OFC 終了時、(4)OFC の 1 か月後、の 4 つの時点での不安の強さをアンケート調査した。不安軽減効果と不安が残るリスク因子について検討した。

対象の年齢の中央値は 1.2 歳 (範囲 0.9-6.2) で、OFC 陽性例は 15 例(33%)で、アナフィラキシーの症例はいなかった。(1)から(4)の各時点での不安の強さは、経時的に低下しており、OFC 陽性、陰性ともに OFC 前後で有意な軽減を認めた。最終的な不安が強く残るリスク因子は OFC 陽性のみであり、他にリスクとなる背景因子はなかった。

少量 OFC は重度の症状は出現しにくく、OFC 結果にかかわらず保護者の不安軽減効果があるため、より積極的な施行が望まれる。

## 研究目的

食物経口負荷試験（Oral food challenge, OFC）は食物アレルギー診断や評価のためのゴールドスタンダードの検査である。海外では食物アレルギーの児に OFC を行うことで、患児やその保護者の Quality of life(QOL)や不安感が改善するという報告<sup>1,2)</sup>があるが、原因となる抗原や食物負荷試験の方法によっては QOL が改善しないという報告<sup>3)</sup>もあり、国内においては OFC による保護者の不安軽減効果についての報告は少ない。

我が国では鶏卵・牛乳・小麦などの日常摂取することが多い抗原に対し、乳幼児期から少量の OFC を行い、以後は段階的に負荷量を増量していくステップワイズ法の OFC を行っていく管理方法が普及しており、食物アレルギー診療ガイドライン 2017<sup>4)</sup>にも少量 OFC の方法が記載されている。我が国の特徴といえる少量 OFC による保護者の不安軽減効果を調査し、不安軽減に関連する因子を検討することは、少量 OFC の有用性や妥当性を明確にするために必要であると考えられる。

本研究では、即時型アレルギー反応の既往がある乳幼児に対し鶏卵・牛乳・小麦の少量 OFC を施行し、OFC による保護者の不安軽減効果をアンケート結果から評価し、さらに不安軽減と関連する因子を明らかにすることを目的とする。

本研究を実施することで、鶏卵・牛乳・小麦の少量 OFC による患児の保護者の不安軽減効果が明らかとなる。仮に、本研究において OFC 後に保護者の不安軽減効果が得られ、さらには OFC 陽性症例でも同様の効果がある場合には、我が国で普及している少量から開始する OFC の有用性や妥当性がこれまで以上に証明されることになる。

また、不安軽減効果と関連する因子が明らかになれば、不安軽減効果が得られにくい因子をもつ症例においては OFC 後も保護者の心理に寄り添った対応が必要と予想できるなどのメリットがある。

## 研究計画及び研究手法

対象：

食物アレルギーの精査、フォローアップ目的に他院（小児科クリニック）から自治医科大学附属

さいたま医療センター小児科のアレルギー専門外来を紹介受診し、① 鶏卵・牛乳・小麦のいずれかによる即時型反応の既往、② 原因抗原の特異的 IgE 抗体価陽性、③ 少量 OFC を施行予定、の全てを満たす乳幼児(0-6 歳児)とその母親を対象とした。

方法：

食物経口負荷試験 (OFC)：

オープン法の入院 OFC を施行した。日本アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドライン 2017<sup>4)</sup>を参考に、負荷食物は鶏卵は卵黄 1 個つなぎかぼちゃケーキ(蛋白 213mg)、牛乳は加熱牛乳 3ml (蛋白 102mg)、小麦はゆでうどん 2g (蛋白 52m) で、摂取方法は 2 分割で初回に全体の 1/4 量を摂取し、症状がなければ 60 分後に残り 3/4 を摂取した。

OFC の判定については、入院 OFC で明らかな症状があれば陽性、症状なしもしくは一過性の軽微な症状の判定保留例は自宅での摂取を行い、症状の有無で陽性と陰性を判定した。症状の重症度は日本アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドライン 2017<sup>4)</sup>による Grade 1-3 で評価した。

保護者の不安の評価：

不安の強さについては、2 種類の不安について母親にアンケート調査した。1 つは、原因食物を摂取して強いアレルギー症状が出ることへの不安で、もう一つはアレルギー症状が出た時に対応できるかどうかの不安。1 = 全くなし、2 = 少しあり、3 = ある程度あり、4 = かなり、5 = 極度にあり、の 5 段階評価で、Visit1 = アレルギー外来の初診前、Visit2 = 初診でアレルギー反応出現時の対応方法の説明後、Visit3 = 初回の少量 OFC 終了時、Visit4 = その 1 か月後、の 4 つのタイミングで評価してもらった。

調査項目：

評価項目は、性別、初診時の年齢、OFC を施行した抗原、特異的 IgE 抗体価、OFC 結果。アンケート項目として、即時型反応とアナフィラキシーの既往の有無、現在の完全除去対応の有無、

前医からの指導の有無、集団保育への通園の有無、同胞の食物アレルギーの有無、母親の年齢・食物アレルギーの既往・就労の有無について調査した。

統計学的検討：

Visit1 から Visit4 の経時的な不安の変化について、Wilcoxon 符号付順位和検定を行った。最終的に Visit4 の時点で不安度が中央値よりも高くなるリスク因子について、ロジスティック回帰分析による各項目の単変量解析を行い、オッズ比を求めた。

倫理的配慮：

ヘルシンキ宣言を順守した。本研究は自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理審査委員会の承認を得ており（承認番号 S18-103）、患者の保護者から書面による同意を得た。

上記の内容で研究を実施した。コロナ禍の影響で初診患者が例年よりも少なく、エントリーされた症例数は予定(100 例)よりも少ない 60 例であった。

## 結果と考察

### 結果：

#### 患者背景と OFC 結果

対象の 60 例の男女比は 25 例:35 例、年齢の中央値は 1.2 歳（範囲 0.9-6.2）で、抗原毎の症例数は、鶏卵 32 例、牛乳 22 例、小麦 6 例だった。全例が即時型反応の既往があり、アナフィラキシー既往は 7 例（11.7%）だった。原因抗原の特異的 IgE 抗体価の中央値は 5.6 だった。

OFC 結果は、陽性は 18 例（30%）で、重症度については軽症(grade1)は 12 例、中等症(grade2)は 6 例で、重症(grade 3)はおらず、アナフィラキシー症例はいなかった。

治療は抗ヒスタミン薬は 7 例、SABA 吸入は 1 例、ステロイド投与は 1 例で、アドレナリン筋注はいなかった。

保護者の不安度：

全症例における不安度の経過を Fig 1(a)に示す。強い症状に対する不安については、Visit 1 から 4 へ経時的に有意な低下を認めた。対応の不安については、Visit 1 から 3 へ経時的に有意な低下を認めた。両方の不安の合計点についても、Visit 1 から 4 へ経時的に有意な低下を認めた。

OFC 陽性例、陰性例に分けた不安度の経過を Fig 2(b)に示す。強い症状に対する不安については、OFC 陽性例は Visit 1 から 3 へ経時的に有意な低下を認め、OFC 陰性例は Visit 1 から 4 へ経時的に有意な低下を認めた。OFC 陰性の方がより低下率は高かった。対応の不安については、両群とも Visit 1 から 3 へ経時的に有意な低下を認めた。両方の不安の合計点については、OFC 陽性例は Visit 1 から 3 へ経時的に有意な低下を認め、OFC 陰性例は Visit 1 から 4 へ経時的に有意な低下を認めた。

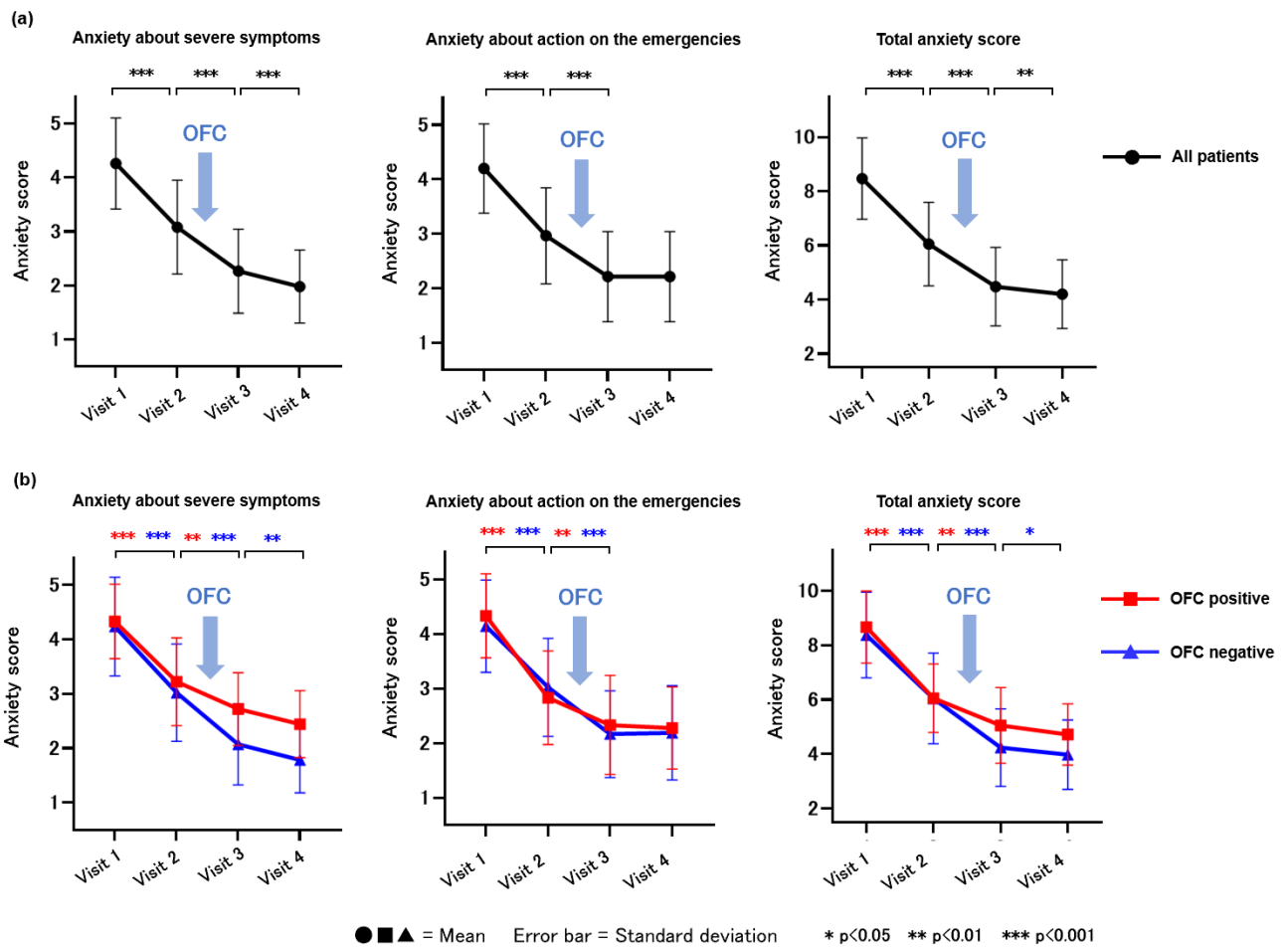


Figure 1

リスク因子：

最終的な不安が、中央値の 5 以上となるリスク因子について、年齢、アナフィラキシー既往、抗原の特異的 IgE 抗体価、OFC 陽性、母親の年齢・食物アレルギー既往・就労、保育園 or 幼稚園への通園、同胞の食物アレルギー既往、完全除去対応、抗原摂取についての前医の指示あり、を単変量解析した。その結果、有意なリスク因子は、OFC 陽性（オッズ比 3.6、95% C.I. 1.1-11.5、 $p=0.031$ ）のみで、他の項目は有意な因子ではなかった。

**考察：**

これまで、OFC による保護者の QOL の改善効果についての報告がいくつかある。様々な抗原について検討されており、QOL が改善するという報告<sup>1,2)</sup>があるが、カシューナッツの報告<sup>3)</sup>では QOL の改善はなかった。摂取量が記載されていない報告が多いが、抗原や摂取量によって結果が異なると推測される。

今回我々は保護者の不安に着目して調査を行い、日常摂取することが多い鶏卵・牛乳・小麦の少量負荷試験を行うことで有意に不安が軽減した。これまでに、少量の卵白負荷試験陰性例においては、負荷試験後に徐々に摂取量を増やすことによって、保護者の不安が軽減するという報告<sup>5)</sup>がある。さらに本研究においては、鶏卵・牛乳・小麦アレルギー児に対して少量 OFC を行うことで、OFC 陰性例だけでなく、陽性例についても保護者の不安が軽減していた。

鶏卵などの少量 OFC は負荷試験陰性症例が多く、陽性でも重度の症状は少なく安全性が高いことが報告されている<sup>6)</sup>。本研究についても、陽性例のうち軽症がほとんどであり、アナフィラキシー症例はいなかった。陽性例でも軽度の症状であることが確認できることで、保護者の不安軽減につながると考えられる。OFC 結果にかかわらず保護者の不安軽減効果があるため、より積極的な少量 OFC の施行が推奨される。

今回の検討では最終的な不安が強く残るリスク因子は「OFC 陽性」のみで、他に有意なリスク因子はなかった。OFC 陽性者では最終的な不安がある程度残ることを考慮して対応すべきと考えられ

る。

本研究により、日本で普及しているステップワイズ法による OFC の初めのステップである少量負荷試験により、保護者の不安が軽減することが明らかとなった。今後、更なる症例集積とリスク因子の検討が望まれる。

上記の研究内容について、第 57 回日本小児アレルギー学会学術大会で報告した。また、現在英文誌へ投稿中である。

#### 今後の研究活動について

本研究により、少量 OFC によって保護者の不安軽減効果が期待できることが明らかとなった。今後は今回の対象である 0-6 歳児よりもさらに年長の児についての評価や、少量 OFC クリア後にステップアップしていく中での不安の経過についての調査が必要と考える。また、少量 OFC は負荷量が少ないため重度の症状を認めることが稀であり、本調査においてもアナフィラキシー症例はいなかった。しかし、極一部の症例は少量負荷でもアナフィラキシーを認めることがあるため、そのような重症例についての調査も求められる。

#### 参考文献

- 1) DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA, Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Hourihane JO. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. Clin Exp Allergy. 2010 Mar;40(3):476-85.
- 2) Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, Dunngalvin G, Nordlee JA, Zurzolo GA, Dunngalvin A, Gurrin LC, Baumert JL, Taylor SL. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): Novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. 2017 May;139(5):1583-1590.
- 3) van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Flokstra-de Blok BM, van der Velde JL, de Groot H,

Wichers HJ, Dubois AE, de Jong NW. No difference in health-related quality of life, after a food challenge with cashew nut in children participating in a clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Dec;27(8):812-817.

- 4) Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017 Apr;66(2):248-264.
- 5) Kitamura K, Sakai K, Sasaki K, Matsui T, Takasato Y, Sugiura S, Ito K. Efficacy, safety, and parental anxiety in a randomized trial of two dietary instruction methods for children with suspected hen's egg allergy. *Allergol Int.* 2020. Online ahead of print.
- 6) Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ogura K, Borres MP, Ebisawa M. Safety and feasibility of heated egg yolk challenge for children with egg allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Jun;28(4):348-354.

以上