

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	小麦アレルギー経口免疫療法の耐性誘導における維持期の摂取回数に関するランダム化比較試験
フリガナ	オカダ ユウキ
代表者名	岡田 祐樹
所属機関 (機関名) (役職名)	昭和大学医学部小児科学講座 講師
本助成金による 発表論文, 学会発表	発表予定だが具体的な学会名や論文投稿先については未定

研究結果要約

<背景>経口免疫療法(OIT)において、SU(sustained unresponsiveness)を達成のための最適な維持期の摂取回数については分かっていない。

<目的>本研究の目的は、自然耐性を獲得する事が難しいと思われる小麦アレルギー患者を対象に維持期の長さを2群に分けてOITを実施し、維持期の週数の違いがもたらす耐性化獲得の効果を検証することである。

<方法>2020年4月から2023年3月にかけて、小麦アレルギーがあり当院通院中の2歳以上の児を対象とした。24g以下の小麦負荷試験で陽性が確認できた症例に対し、維持期12週群及び36週群にランダム化割り付けを行った。ゆでうどん24gまで増量後に12週もしくは36週の維持期を行った。その後、脱感作及びSU確認のための負荷試験をそれぞれ行った。

<結果>2021年3月末時点での中間結果の報告である。2021年3月末時点で適格基準を満たした症例は11名いた。年齢は中央値(四分位)5(3-5)歳、男児8名(72.7%)であった。アナフィラキシー歴のある児は9名(81.8%)いた。負荷試験の陽性閾値はゆでうどん1g以下:6名、ゆでうどん3g:2名、ゆでうどん24g:3名であった。OIT開始時の検査数値は総IgE 811(397-1645)IU/mL、小麦 101(19.6-101)Ua/mL、 ω 5 グリアジン 5.5(1.7-26.2)Ua/mLであった。脱落した児はおらず、増量期の児は8名、維持期に到達した児は3名、確認試験に到達した児は1名であった。

<結語>1年目終了時点で目標症例登録数よりやや少ないが、登録症例に関してはプロトコル通りに進んでおり順調である。

研究目的

小麦アレルギーは上位 3 品目に入っており罹患者数は多い。小麦は食生活において多様かつ頻回使用される食材であるため、そのアレルギーは著しい生活の質の低下を招く。一般的に小麦アレルギーの 70%程度は就学前に自然治癒する。しかし逆に考えれば 30%程度の児は就学時点でも除去が必要であり、またこうした児はその後にも自然治癒することは非常に少ない。

こうした自然耐性獲得（治癒）しない食物アレルギー患児を対象に、2008 年ころから世界的に食物経口免疫療法（専門の医師が管理しながら、少量ずつ原因食物を食べていき治癒を導く方法）が取り組まれるようになってきた¹。その効果は明らかであるが、その一方でアナフィラキシーを含めた副反応が出現する問題や、食べ続けていけば症状が誘発されない状態（sustained unresponsiveness：以下 SU）は達成できるものの、全く自由に食べられる状態（tolerance）が異なる状態であることが分かってきた²。さらに SU は獲得できても tolerance の獲得は困難であることも明らかになってきた。このため経口免疫療法の研究のトレンドは、tolerance を効率的に獲得させる方法の開発となっている。

一般的に維持期の総摂取回数が多い方が SU や tolerance を達成しやすいと言われているが、その分患者負担は増える。現在のところ最適な維持期の摂取回数については分かっていない。そこで我々は維持期において異なる総摂取回数を設定し、経口免疫療法の tolerance を効率的に誘導できる総摂取回数に注目した。

本研究の目的は、自然耐性を獲得する事が難しいと思われる小麦アレルギー患者を対象に、維持期 12 週群と維持期 36 週群に無作為割付する。維持期の週数以外は両群ともに同じプロトコルの経口免疫療法を実施し、2 群の耐性獲得状況を比較し、維持期の週数の違いがもたらす耐性化獲得の効果を検証することを目的とする。

研究計画及び研究手法

3-1) 実施施設と方法

昭和大学病院小児科外来で実施し、血液採取は患者の通常診療範囲内の採血にて得られた検査結果を用いて行う。

▶経口免疫療法

経口免疫療法は食物経口負荷試験、増量期、維持期、確認試験の4段階〈図2〉に分かれる。

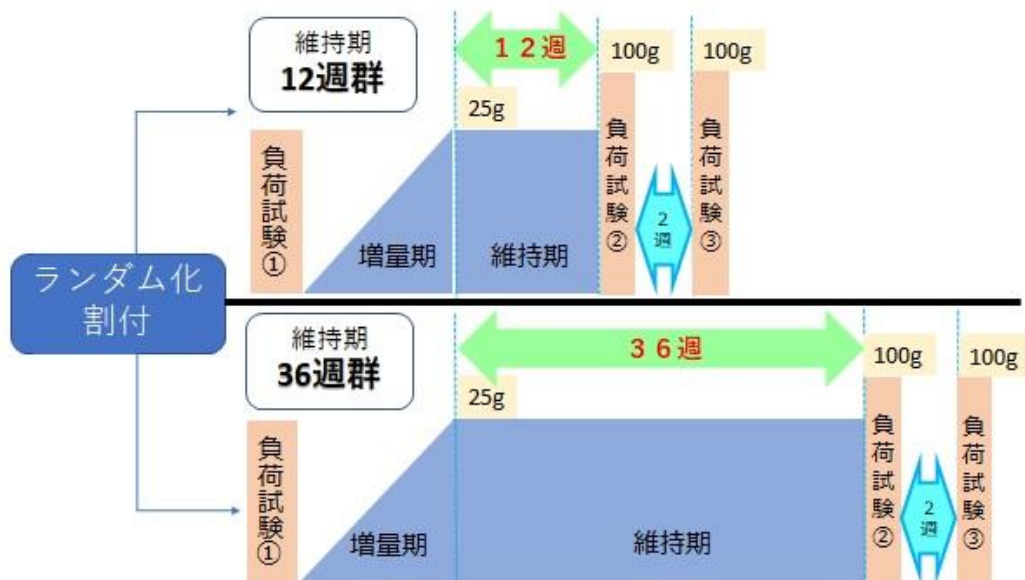


図2：本研究のフローチャート

i)食物経口負荷試験

食物経口負荷試験はオープン法、40分不均等2分割法で実施する。閾値は積算負荷量で評価する。食物経口負荷試験に用いる小麦は茹でうどんとする。経口免疫療法は食物経口負荷試験で陽性判定されてから3ヵ月以内に開始する。

ii)増量期（表1）

増量期は初期量0.1g個から目標量25gまで増量する期間とする。小麦は維持期を含めて、茹でうどんを使用して実施する。摂取開始量は個々の閾値によらず、全例ステップ1（茹でうどん0.1g）から開始し、毎日1日1回摂取する。増量条件は、摂取しても症状が誘発されない、もしくは症状が軽度の主観的症状のみ、かつその状況が連続で続いた場合とする。尚、連続日数条件はステップ2までは28日、ステップ3以降は14日とする。

レベル	1	2	3	4	5	6	7
一日摂取回数	1回						
うどん (g)	0.1	0.5	1	2	5	10	25
増量条件 (グレード0または 無症状の持続期間)	連続28日間			連続14日間			
増量場所	外来						

ステップ7 (25g) に達し、連続日数条件を満たした場合、維持期に移行する。

逆に症状が誘発された場合、症状グレード表に準じて評価する(表2)。症状グレード1の場合は、摂取のステップは変えず連続日数をリセットし、翌日は1日目から再開する。症状グレード2の場合は、翌日はステップを1段階下げ、1日目から再開する。症状グレード3の場合は、試験の中止を検討し、継続するのであればステップを2段階下げ、1日目から再開する。

グレード		0	1 (軽症)	2 (中等症)	3 (重症)
皮膚	赤み・じんま疹・膨隆	顔面のみ	部分的	広範囲・全身	—
	かゆみ	軽度	明らか	強い	—
粘膜	口唇、目、顔の腫れ	軽度	明らか	顔全体の腫れ	—
	口、喉の違和感	軽度	明らか	飲み込みづらい	締め付けられる感覚 声枯れ、声が出ない
消化器	くしゃみ、鼻水、鼻閉	軽度	明らか	—	—
	腹痛	軽度	明らか (がまんできる)	強い (がまんできる)	強烈な (がまんできない)
呼吸器	嘔吐・下痢	嘔気	強い嘔気、単回	複数回	繰り返す
	咳	—	単発～ 短時間繰り返す	連続する、 咳込み	強い咳き込み、 犬の遠吠え様
全身	喘鳴、呼吸困難	—	—	—	喘鳴、呼吸困難、 チアノーゼ
	血圧低下	—	—	—	あり
対処	意識状態	—	—	明らかに元気がない、 立ってられない、 横になりたがる	意識低下、ぐったり、 意識消失、失禁
	対処法	経過観察	経過観察	病院受診検討	エピベン、救急車
	抗ヒスタミン薬	△	△～○	○	△～○

iii)維持期

維持期はうどん 25g を継続的に毎日 1 回摂取する期間とする。

但し症状が誘発された場合、症状グレード表に準じて評価する（表2）。症状グレード1の場合は、ステップは変えずそのまま維持期を継続する。症状グレード2の場合は、翌日はステップ6（10g）に下げ、増量期に戻る。症状グレード3の場合は、試験の中止を検討し、継続するのであればステップ5（5g）に下げ、増量期を再開する。

iv)100g 負荷試験および確認試験

維持期に到達し、それぞれ規定の週数が経過した後にゆでうどん 100g の経口負荷試験②（確認試験）を実施し、陰性であったものは2週間の完全除去期間を設けた上で、再度うどん 100g の食物経口負荷試験③（卒業試験）を実施する。

尚、食物経口負荷試験は経口免疫療法実施前と同様に行う。即ちオープン法、40分不均等2分割法で実施し、明らかな客観的症状の誘発をもって陽性判定とする。

3-2) 評価項目

1) 主要評価項目（Primary endpoint）：

- ・ 負荷試験③（卒業試験）時点の小麦耐性獲得率

2) 副次評価項目（Secondary endpoint）

- ・ 負荷試験②（確認試験）時点の小麦耐性獲得率
- ・ 客観的指標（血液：総 IgE、抗原特異的 IgE(小麦、 ω 5 グリアジン)、ダニ、スギ特異的 IgE、TARC、皮膚：プリックテスト）※特異的 IgE 値が 100 以上の時は 101 と表記した。
- ・ 経口免疫療法に関する副反応率

3) 安全性評価項目

- ・ 有害事象（自覚症状、他覚所見）

本研究では現在の所、研究計画通りに実施できている。

結果と考察

4-1) 結果

本研究の研究期間は 2020 年 4 月から 2023 年 3 月までを予定しており、2021 年 3 月末時点での中間結果の報告である。

2021 年 3 月末時点で適格基準を満たした症例は 11 名いた。年齢は中央値（四分位）5（3-5）歳、性別は男児 8 名（72.7%）、女児 3 名（27.3%）であった。アナフィラキシー歴のある児は 9 名（81.8%）、アナフィラキシーショック歴のある児も 2 名（22.2%）いた。気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎を合併している児はそれぞれ 4 名（36.4%）ずついた。

負荷試験の陽性閾値はゆでうどん 1 g 以下で陽性：6 名、ゆでうどん 3 g で陽性：2 名、ゆでうどん 24 g で陽性：3 名であった。OIT 開始時の検査数値は総 IgE 811(397-1645)IU/mL、小麦 101(19.6-101) Ua/mL、 ω 5 グリアジン 5.52 (1.7-26.2) Ua/mL であった。他抗原への感作はスギ 22.9 (0.58-73.8) Ua/mL、ダニ 22.9 (1.0-99.2) Ua/mL、また TARC519 (435-732) pg/mL であった。プリックテストの膨疹径は 14 (9-18) mm であった。

全例が 0.1 g の摂取を行い、陰性を確認した。その後プロトコールに従い全例が増量期に入った。2021 年 3 月末時点で脱落した児はおらず、増量期の児は 8 名、維持期に到達した児は 3 名、負荷試験②に到達した児は 1 名であった。同児の負荷試験②の結果は陰性であった。同児の開始前/維持期到達時/負荷試験②時での検査数値はそれぞれ総 IgE788→1481→2278 IU/mL、小麦 101→101→95.1 Ua/mL、 ω 5 グリアジン 13.2→12.8→10.2 Ua/mL であった。

安全性に関しては、増量タイミングでのアナフィラキシー及びアドレナリン使用が 1 例いた。その他は Grade3 の有害事象は認めていない。家庭での摂取中の症状誘発に関しても Grade1-2 の症状誘発は認めているが、エピペン投与例はいなかった。

4-2) 考察

<全体>

1年経過時点で目標症例は15-17名程度であり、当初の研究計画のペースより症例登録が遅れている。主な原因はCOVID19に伴う受診控え、免疫療法開始控えの影響が考えられる。免疫療法を開始すると頻回の受診が必要となるため、参加しなかった症例も一定数いると思われる。COVID19の流行が落ち着き次第登録ペースをあげていきたい。登録した症例に関しては、全ての症例において脱落はなく、プロトコールも遵守できている。これは参加者の中に重症例が多く、治療意欲の高い保護者が多いためと推察する。

現時点で学会や論文発表予定は未定だが、研究終了後には行う予定である。

<登録症例の重症度について>

ここまでのところ、小麦特異的IgEが中央値で101Ua/mLであったこと、陽性閾値が3g以下であった例が8名(73%)いたこと、プリックテストも強陽性症例が多かったことを鑑みると、比較的重症な小麦アレルギー例が多くエントリーされていた。言い換えると自然耐性獲得が難しい症例がエントリーされているという事であり、これらの症例が12週もしくは36週の時点でどの程度の児が脱感作及びSU(sustained unresponsiveness)を達成するのか、また12週から36週までの24週間の間に耐性獲得が進んでいくのか非常に興味深い。

<有効性について>

主要評価項目及び副次評価項目に関しては全ての症例が負荷試験③に到達した時点で評価を行う予定のため、2021年3月末時点では評価できないが、負荷試験②に到達した児は負荷試験②は陰性であり、小麦特異的IgE及び ω 5グリアジンは共に低下傾向であった。1名のみであり結論を出せる段階ではないが、小麦特異的IgEが100Ua/mL以上の重症例であっても増量及び維持期12週でも脱感作は得られる可能性はある。来年以降引き続き評価を行っていく。

<安全性について>

これまで増量タイミングや家庭での摂取中における重大な有害事象は認めておらず、有害事象に

よる研究中止例もない。本プロトコールにて安全性は保たれていると考えている。

今後の研究活動について

治癒を見込めない食物アレルギー児を対象に実施されてきた経口免疫療法の効果は明らかであった。しかし摂取し続けていれば症状が誘発されない状態（減感作、**desensitization** または持続する応答不能状態、**sustained unresponsiveness**）と自由に摂取できる状態（耐性獲得、**tolerance**）は異なる状態であることが次第に明らかになってきた。減感作状態では、児は真の“自由”は獲得できていないため、摂取しつづけることが強要され、また摂取しながらも事故リスクからは解放されず、日々の不安は払拭できない。

本研究において介入群が良好な結果を得られれば、このような状況から救われる患者は多くなる。それは患者を含めた家族の **QOL** の改善はもちろんのこと、医療機関への受診の必要はなくなり、高額な検査や経口負荷試験の必要性はなくなる。またアナフィラキシー発症時の高コスト救急対応の減少に繋がり、医療費削減効果も大きい。さらに社会的にも重症児として対応が必要であった保育所、学校などでの対応軽減にもつながり、その効果は非常に大きい。

本研究の研究期間は 4 年間で予定している。1 年目は **COVID19** 流行に伴い、当初予定していた症例数の登録とはならなかった。引き続き症例登録を行っていく。

参考文献

- 1) Longo G., Barbi E., Berti I., Meneghetti R., Pittalis A., Ronfani L., et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Feb;121(2):343–7.
- 2) Brozek JL., Terracciano L., Hsu J., Kreis J., Compalati E., Santesso N., et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2012 Mar;42(3):363–74.

以上