

ニッポンハム食の未来財団 2021 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	ピーナツ経口免疫療法の維持期における最適な維持方法の探索
フリガナ	フジタ マユミ
代表者名	藤田 真弓
所属機関 (機関名) (役職名)	神奈川県立こども医療センター アレルギー科
本助成金による 発表論文, 学会発表	なし

研究結果要約

ピーナツの経口免疫療法（oral immunotherapy：OIT）の有用性が報告されているが、維持期に継続的な摂取が必要であり、ピーナツに対する嗜好などからアドヒアランスが低下し、摂取を中断する例もある。このため、免疫学的な変化を維持できる摂取量と摂取間隔を検討する目的で本検討を実施した。

対象となった患者は 41 人であり、そのうち経過を追えた 31 人のデータを解析した。2022 年 3 月時点での rush OIT 後の維持期のピーナツの 1 回摂取量は 4g（中央値）、1 か月の摂取回数は 4 回（中央値）、1 か月の摂取量は 24g（中央値）であった。OIT 開始前と維持期でのピーナツ特異的 IgE 値は、1 回にピーナツ 3g 以上を摂取していた児で有意に低下しており、3g 未満では有意差は認められなかった。月の摂取回数や月の摂取量では量によらず、ピーナツ IgE 値は有意に低下していた。Ara h 2 特異的 IgE 値は有意差は認められなかったが、全例で低下していた。維持期でのピーナツ特異的 IgG4 値と Ara h 1・Ara h 2・Ara h 3・Ara h 6 特異的 IgG4 値については、いずれも 1 回摂取量や月の摂取回数、月の摂取量での有意差は認められなかった。ピーナツおよび Ara h 2・Ara h 6 特異的 IgG4 値は Ara h 1・Ara h 3 特異的 IgG4 値に比べて維持期で上昇していた。本検討では月の摂取量や摂取回数によりも 1 回の摂取量がピーナツ IgE 値の変化に影響を及ぼしている可能性が示唆された。今後はさらに細かく摂取量を分けて検討していく必要がある。

研究目的

【背景】ピーナツアレルギーは極少量の摂取でアナフィラキシーが誘発される危険性の高い食物アレルギーである。患者は誤食によりアナフィラキシーなどの重篤な症状が誘発されるリスクを抱えて生活している。近年、食物アレルギーに対する治療を目指す根本的治療として、経口免疫療法（oral immunotherapy：OIT）の有用性が報告されている。当院では 2008 年からピーナツ OIT に取り組んでおり（急速導入症例：41 症例）、OIT はピーナツアレルギー患者を誤食によるアレルギーに対する不安から解放することができた。

【治療の課題】

OIT の継続治療の中で、解決すべき課題が浮かび上がってきた。

< 1 > 維持治療の難しさ

卵・牛乳・小麦と違いピーナツは日常生活で継続的に摂取する食物ではなく、加工品などでもあまり使用されていない。患者が治療効果を維持するためには、ピーナツそのものを摂取し続けなければならない。ピーナツに対する嗜好などから、アドヒアランスが低下し、完全除去食対応に戻っている例も多い。

< 2 > 維持治療手法と免疫学的パラメータの関連

ピーナツ OIT の維持治療手法（維持量・頻度）と免疫学的パラメータとの関連性について比較できる先行研究が存在しない。

【研究着想に至った経緯】

一般的な OIT の維持治療は維持量を同一量・連日摂取していく方法である。当施設は、維持量、摂取頻度を減らし継続率を上げる試みを行っている。申請者はピーナツ OIT を継続している患者に対し、継続間隔とピーナツ抗原特異的 IgE 値との相関を予備研究として検討し、摂取頻度が少ない患者でもピーナツ抗原特異的 IgE 値は低下していた。本申請研究においてピーナツ特異的 IgG4 値、ピーナツのコンポーネント蛋白、末梢血好塩基球活性化、経口負荷試験を検討することで、維持期

における最適な維持量や摂取間隔を見出すことができると考えている。

【研究目的】

- 1: ピーナツ OIT の維持期における最適な維持量と摂取間隔の探索
- 2: ピーナツ OIT の維持期における免疫学的変化の検討。

研究計画及び研究手法

対象： 2008 年 7 月～2017 年 1 月に当科で以下のプロトコールでピーナツ急速経口免疫療法（rush OIT）を開始し、維持期に到達したピーナツアレルギー患者

ピーナツ急速経口免疫療法プロトコール

ピーナツアレルギーを二重盲検プラセボ対照経口負荷試験で確認したのち、閾値決めの経口負荷試験を行う。アレルギー症状が出現した量を閾値とし、閾値の 1/10 量を急速経口免疫療法の開始量とする。ピーナツを 1 日 5 回、30 分間隔で 1.2 倍ずつ増量し摂取する。5～10 粒を目標量とし、目標量に到達したところで増量は終了とする。その後は連日維持量を摂取し、患者に応じて摂取量や摂取頻度の減量を行う。

<臨床症状>

継続治療中の摂取時の症状、誤食による症状を記録する。

<減量効果>

摂取量、摂取頻度の減量による本人のアドヒアランスの改善の有無を問診にて評価する。

<免疫学的評価>

減量後に血液検査を経時的に行い、過去の検討で得られた検査データも含め免疫学的評価を行う。

検査項目

抗原特異的 IgE、IgG、IgG4、IgA

ピーナツ・Ara h 1・Ara h 2・Ara h 3・Ara h 6・Ara h 8・Ara h 9

末梢血好塩基球活性化検査

ピーナツ

<食物負荷試験>

ピーナツ 5g を用いた二重盲検プラセボ対照経口負荷試験を行う。

評価：ピーナツ経口免疫療法の治療効果持続とアレルギーの臨床症状と関連する免疫学的因子を同定する。それらの評価項目と維持量の違いとの関連性について考察し、より適切な維持量と摂取間隔を見出す。

計画通りにできた内容：

外来経過において、ピーナツの摂取量や摂取頻度について問診で評価した。

減量後の維持期に血液検査を行い、ピーナツと Ara h 1・Ara h 2・Ara h 3・Ara h 6・Ara h 8・Ara h 9 の特異的 IgE 値と IgG4 値について測定した。

計画通りには実施できなかった内容：

ピーナツの末梢血好塩基球活性化検査は検査手続きのため行うことができなかった。

ピーナツのコンポーネントの Ara h 8・Ara h 9 の特異的 IgE 値および IgG4 値については検査手続きのため行うことができなかった。

ピーナツ 5g の二重盲検プラセボ対照経口負荷試験は患者都合のため期限内に行うことができなかった。

結果と考察

【結果】

対象となった患者は 41 人であった。うち 4 人が rush OIT の増量期に中止し、さらに 5 人が維持期で摂取を中断していた。1 人は維持期でのフォローアップを中断した。解析したのは 31 人、うち男児が 24 人（77%）、rush OIT 開始時の年齢中央値は 9 歳であった。2022 年 3 月時点での rush OIT 後の維持期のピーナツの 1 回摂取量は 4g（中央値）、1 か月の摂取回数は 4 回（中央値）、1 か

月の摂取量は 24g（中央値）であった。

OIT 開始前と維持期でのピーナツ特異的 IgE 値の評価では、1 回に 3g 以上摂取している群で中央値で 37 UA/mL から 10.785 UA/mL に有意に低下していた（ $p < 0.001$ ）が、1 回に 3g 未満では 53.5 UA/mL から 10.9 UA/mL に低下していたが、統計学的な有意差は認められなかった。ピーナツの月の摂取回数が 5 回以上の群では、ピーナツ特異的 IgE 値の中央値は 53.5 UA/mL から 16.9 UA/mL に有意に低下しており（ $p = 0.0125$ ）、5 回未満でもピーナツ特異的 IgE 値の中央値は 30.35 UA/mL から 7.29 UA/mL に有意に低下していた。またピーナツの月の摂取量が 15g 以上の群では、ピーナツ特異的 IgE 値は 53.5 UA/mL から 16.2 UA/mL に有意に低下していた（ $p = 0.0024$ ）。月の摂取量が 15g 未満の群ではピーナツ特異的 IgE 値の中央値は 27.4 UA/mL から 6.24 UA/mL に有意に低下していた。

OIT 開始前と維持期の両方で Ara h 2 特異的 IgE 値を測定していた 4 例の前後での変化について評価した。OIT 開始前の Ara h 2 特異的 IgE 値の中央値は 33.65 UA/mL（4.17-328）であり、維持期での Ara h 2 特異的 IgE 値の中央値は 23.705 UA/mL（1.97-52.5）であった。統計学的な有意差は認められなかったが、すべての症例において Ara h 2 特異的 IgE 値は維持期で低下していた。

維持期での Ara h 1・Ara h 2・Ara h 3・Ara h 6 の特異的 IgE 値について評価した。Ara h 1 特異的 IgE 値の中央値は 0.65 UA/mL（0.1-57.68）、Ara h 2 特異的 IgE 値の中央値は 9.42 UA/mL（0.52-118）、Ara h 3 特異的 IgE 値の中央値は 0.72 UA/mL（0.1-31.19）、Ara h 6 特異的 IgE 値の中央値は 11.615 UA/mL（1.2-137.91）であった。維持期での各コンポーネントの特異的 IgE 値は、1 回摂取量や摂取回数、1 か月の摂取量での有意差は認められなかった。

維持期でのピーナツ特異的 IgG4 値と Ara h 1・Ara h 2・Ara h 3・Ara h 6 特異的 IgG4 値についても評価した。ピーナツ特異的 IgG4 値の中央値は 9.67 UA/mL（0.15-91.93）、Ara h 1 特異的 IgG4 値の中央値は 0.19 UA/mL（0.09-6.26）、Ara h 2 特異的 IgG4 値の中央値は 4.08 UA/mL（0.07-77.04）、Ara h 3 特異的 IgG4 値の中央値は 1.6 UA/mL（0.07-6.87）、Ara h 6 特異的 IgG4 値の中央値は 5.905 UA/mL（0.09-71.89）であった。いずれも 1 回摂取量や月の摂取回数、月の摂取量で

の有意差は認められなかった。ピーナツおよび Ara h 2・Ara h 6 特異的 IgG4 値は Ara h 1・Ara h 3 特異的 IgG4 値に比べて維持期で上昇していた。

【考察】

ピーナツの経口免疫療法（OIT）の有効性についてはいくつか報告があるが、過去のメタアナリシスではピーナツ OIT はピーナツ除去やプラセボと比べてアナフィラキシーのリスクやエピネフリンの使用を含むアレルギー反応の頻度を高めることや、QOL も改善しない可能性がある¹⁾と報告している¹⁾。そのため、有効性と安全性を保つピーナツ OIT の方法を見出す必要がある。過去の報告ではピーナツ OIT において、高維持量と短期間の増量期と比較して、低維持量や長期間の増量期は同様の有効性を得られ、安全性も高い可能性が示唆されている。ピーナツ OIT の維持期において、治療中断率はピーナツタンパク 3000 mg の高用量群で 31.4%であり、1200 mg の低用量群では 3.9%であったと報告されている²⁾。また、ピーナツアレルギーの小児に対し、今まで報告されたより低維持量でのピーナツ OIT を行ったところ、有効性と安全性が示され、また QOL についてもプラセボ群と比較して有意な改善が見られたと報告されている³⁾。本検討では、ピーナツの 1 回摂取量が 3g であれば、月の摂取回数や月の摂取量によらず、ピーナツ IgE の低下が有意に認められていた。当院では以前、ピーナツの 1 回摂取量を 5g から 10g に設定していたが、3g の低維持量でもピーナツ OIT において免疫学的変化が認められる可能性が示唆された。また Ara h 2 特異的 IgE 値については症例数が少なかったため、統計学的な有意差は認められなかったが、測定していた全症例で OIT 開始前と維持期で特異的 IgE 値の低下が認められていた。Ara h 2 特異的 IgE 値もピーナツ特異的 IgE 値と同様に 1 回摂取量での IgE 値変化が認められる可能性が示唆され、今後は症例数を増やして検討していく必要がある。

ピーナツ OIT 中におけるピーナツと Ara h 2 の特異的 IgG4 値については過去の報告で、Ara h 1、2、6 のみ変化が見られたと報告している⁴⁾。本検討では Ara h 1、2、6 では摂取頻度や摂取回数での上昇の程度には有意差は認められなかったが、維持期のみでみると Ara h 2、6 は Ara h 1、3 に比べると上昇しており、過去の報告と一部一致していた。本検討では治療前の IgG4 値測定ができ

ておらず、維持期のみの評価であったことや、症例数が少なかったこと過去の報告と異なる原因として考えられる。今後、症例数を増やしてのさらなる検討が必要と考えられる。

今後の研究活動について

ピーナツ OIT における最適な維持量と摂取回数についてはまだ不明な点が多い。今後は急速法だけではなく、緩徐法（外来にて長期間かけて少量ずつ増量していく方法）で治療を行ったピーナツ OIT の症例についても評価を行い、急速法と緩徐法での免疫学的変化の違いやアドヒアランス等も評価していきたい。

今回は時間の都合で、ピーナツ 5g の経口負荷試験を行うことができなかったため、今回のピーナツ OIT におけるピーナツの耐性獲得についても評価していく必要がある。

また患者自身が希望するピーナツの摂取量をアンケートを用いて評価し、実際にその摂取量でもピーナツの免疫学的変化が起こるのかも評価していきたい。

参考文献

- 1) Chu DK, Wood RA, French S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *The Lancet*. 2019;393(10187):2222-2232.
- 2) Nachshon L, Goldberg MR, Katz Y, Levy MB, Elizur A. Long-term outcome of peanut oral immunotherapy-Real-life experience. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):519-526.
- 3) Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):479-491 e410.
- 4) Uotila R, Kukkonen AK, Greco D, Pelkonen AS, Makela MJ. Peanut oral immunotherapy increases IgG4 to Ara h 1, 2, and 6 but does not affect IgG4 to other allergens. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):248-252.

以上