

# 小児科診療 UP-to-DATE

2013年4月10日放送

## 食物アレルギーの経口免疫(減感作)療法

国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
アレルギー性疾患研究部 海老澤 元宏

### ・はじめに

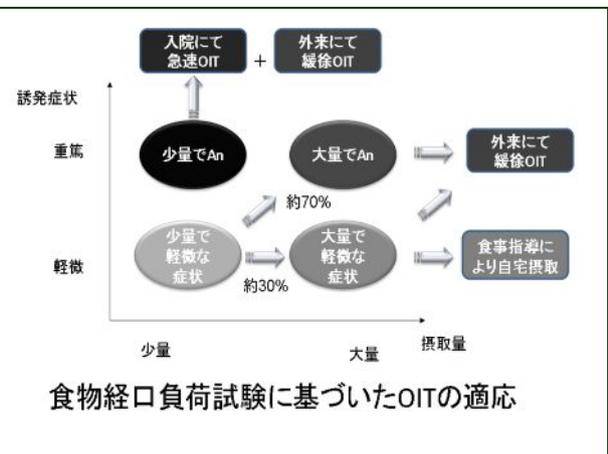
乳幼児期に発症した卵、牛乳アレルギーは6歳頃までに多くが耐性を獲得し、それ以降は耐性獲得のスピードが鈍ることが知られています。従来はこうした患者に積極的に耐性化を誘導する方法はなく、必要最小限の食物除去を継続しながら食物経口負荷試験を繰り返し、自然の耐性化を待たざるを得ませんでした。

この5~6年で小児の食物アレルギーに対して経口免疫療法(あるいは経口減感作療法とも呼ばれます)の有効性が相次いで報告されています。経口免疫療法が、鶏卵・牛乳・小麦・ピーナッツなど乳幼児期に発症し3歳以降まで遷延した食物アレルギーに対して研究的診療として行われています。

過去数年間の当院の経験や他施設からの報告から、経口免疫療法はまず「原因食物を少量でも良いから安全になんとか食べさせる」から始まり「食べると症状が出なくなる」を経て、最終的に「治る」を目標に行う治療です。経口免疫療法は①微量で激的な症状が出るために避けざるを得なかった患者のアナフィラキシー対策の一環として、②ある程度の許容量はあるが増量すると症状が出てしまうような患者をより早く寛解に導くため、の二通りの意義があると考えています。経口免疫療法は食物経口負荷試験を行い“症状の出現”を直近で確認し、さらに誘発量を明らかにした上で行うものです。しかし、“症状の出現”といっても軽度の口周囲の発赤、顔面から頸部のじんましんなど軽微な症状などは対象としません。IgE抗体が陽性で食物除去を指導されていた患者に少しずつ食べさせていくことを経口免疫療法と誤解している先生がいらっしゃいますが、我々が以前プロバビリティーとして提唱しているようにIgE抗体が陽性でも問題なく摂取できる患者さんは沢山います。事前の食物経口負荷試験で症状の誘発を確認されている患者さんに対して実施することを経口免疫療法と考えて下さい。

### 牛乳への急速OITに関する代表的な報告

報告者	JACI2008 Longo G <sup>3)</sup>	JACI2008 Skripak JM <sup>4)</sup>	JACI2008 U.Staden <sup>5)</sup>
国	イタリア	アメリカ	ドイツ
対象	5-17歳 牛乳: 30例	6-17歳 牛乳: 12例	3-14歳 牛乳: 9名
開始量	5滴 (10mlの水にミルク1滴)	0.4mg	閾値の1/100
回数	3-6回/日	3-5回/日	3-5回/日
摂取間隔	1-2時間	30分	2時間
増量方法	1.5-2倍/回	2倍/回	2倍/回
日数(急速)	10日	1日	7日



## ・対象と方法

経口免疫療法を行うには、まず対象年齢として低年齢児は自然寛解も十分に期待でき、症状等の訴えも困難なので、まずステップを踏んだ食物経口負荷試験を行い、必要最小限の食物除去の指導を行うことに重点を置くべきだと思います。3歳以降でも寛解に至らない例に関しては、1) 食物の特性やアレルギー性を正しく理解しステップを踏んだ食物経口負荷試験による誘発症状の確認を行い、2) その症状の評価を正しく行い、3) できるだけ摂らせる方針で必要最小限の食物除去を実行した上で、経口免疫療法の対象と方法を選択していくべきだと思います。

従来の国内外の報告では、経口免疫療法の適応年齢は、耐性獲得が得られにくい5歳以上を主な対象とし、適応重症度は即時型の重症例が多く、アナフィラキシーの既往は除外因子でない事が多いです。当院では「アナフィラキシー対策としての経口免疫療法」では特異的 IgE 値の高低、アナフィラキシー既往歴は除外項目とせず、微量で即時型症状が誘発され、少量で全身性のアナフィラキシー症状が誘発される児を対象としています。研究段階の治療ですから、倫理委員会の申請、書面による同意を必須としています。

急速法に関するこれまでの代表的な報告では初期量は微量、摂取間隔は2時間程度、増量方法は100%/回ずつの増量の報告が多く、一日の経口免疫療法回数は2~6回と幅があります。当院で行っている「アナフィラキシー対策としての経口免疫療法」では二段構えで行っています。まず入院して実施する急速法と、その後外来で実施する緩徐法の組み合わせです。急速法では在宅で安全に摂取可能な量の確認を、緩徐法では脱感作状態の確立と耐性化誘導を目的としています。耐性化には年単位を要するので初期の急速法における導入方法の違いは余り重要ではありません。

中等症までの食物アレルギーであれば、食物経口負荷試験により反応域値を求めた後に外来において初期導入を行った上で進めています。現在、厚生労働科学研究班において国内9施設による多施設共同研究が始まっており、最終目標量の設定や治療効果に関して2年後には明らかになると期待しています。

## ・期待される効果・副作用

重症度により異なりますが、1~2年程度で毎日あるいは定期的に食べて症状が出ない脱感作状態に誘導可能な症例が多いです。ただし、原因抗原の摂取に伴う副反応や副作用も認められます。

経口免疫療法による脱感作状態と自然に獲得された真の耐性化とは異なり、原因食品の摂取の中断、運動、感染、などにより予期せぬ症状の誘発が認められますので注意が必要です。

## ・我が国の実施状況

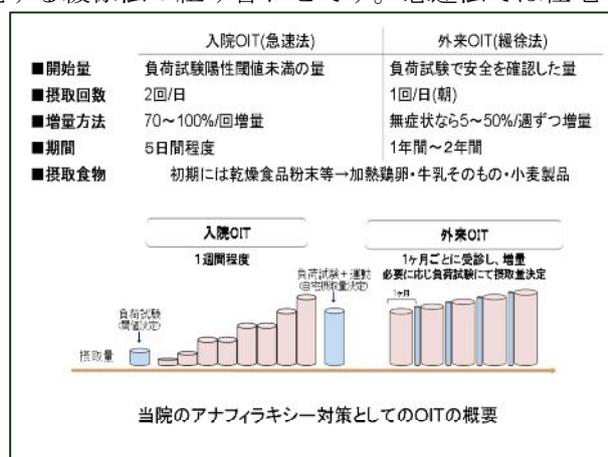
2011年に実施した全国の経口免疫療法調査によるとすでに国内の小児科研修施設で約50病院程度が実施している状況で、世界に類をみない状況となっています。

経口免疫療法は「事前の食物経口負荷試験で症状誘発閾値を確認した症例に対し、原因食物を医師の指導のもと施設で統一された計画的プロトコルで経口摂取させ耐性獲得を誘導する治療法」と定義し、平成23年4月~5月に日本小児科学会研修指導施設の514施設を対象とし、平成22年度末までの経口免疫療法の実施の有無を調査しました。実施施設に対して平成23年6月~7

ステップ別の負荷試験とアレルギーの強さ

誘発的 強さ	レベル	負荷試験	製造元
↑ High     Low	L6	乾燥粉末(生卵1/4個)	キュービー研究所
	L5	スクランブルエッグ(加熱卵1個)	相模原病院
	L4	カボチャケーキ(加熱卵1/2個)	相模原病院
	L3	乾燥粉末(加熱卵白1個)	キュービー研究所
	L2	カボチャケーキ(卵黄のみ1個、微量加熱卵白混入)	相模原病院
	L1	乾燥粉末(生卵黄1/2個)	キュービー研究所

(µg/g)



## ・期待される効果・副作用

重症度により異なりますが、1~2年程度で毎日あるいは定期的に食べて症状が出ない脱感作状態に誘導可能な症例が多いです。ただし、原因抗原の摂取に伴う副反応や副作用も認められます。

経口免疫療法による脱感作状態と自然に獲得された真の耐性化とは異なり、原因食品の摂取の中断、運動、感染、などにより予期せぬ症状の誘発が認められますので注意が必要です。

## ・我が国の実施状況

2011年に実施した全国の経口免疫療法調査によるとすでに国内の小児科研修施設で約50病院程度が実施している状況で、世界に類をみない状況となっています。

経口免疫療法は「事前の食物経口負荷試験で症状誘発閾値を確認した症例に対し、原因食物を医師の指導のもと施設で統一された計画的プロトコルで経口摂取させ耐性獲得を誘導する治療法」と定義し、平成23年4月~5月に日本小児科学会研修指導施設の514施設を対象とし、平成22年度末までの経口免疫療法の実施の有無を調査しました。実施施設に対して平成23年6月~7

月に入院と外来に分けて経口免疫療法の内容を調査したところ、入院経口免疫療法は 20 施設より 511 症例を、外来経口免疫療法は 32 施設より 889 症例、合計 1400 症例を集積しました。

### ・メカニズム・検査データの変化

客観的な治療の反応性の評価のパラメーターとしては抗原特異的 IgE 抗体の低下（抗原により経口免疫療法開始直後一過性の上昇を伴うこともある）、抗原特異的 IgG・IgG4 抗体の上昇などが認められます。これら傍証から推測しますと最終的な寛解に至る過程では制御性 T 細胞の誘導が関与していると考えられます。しかし、それだけでは説明できない現象も多く、機序に関しては不明な点が多いです。また好酸球性食道炎・胃腸炎等の非即時型の有害事象も報告されていますので、注意深く症状・検査データをモニターしていくことが重要であると考えています。

— 全国経口免疫療法 実施症例数・目標量到達例数・脱落症例数 —

【入院】 n=511						
抗原	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ	大豆	
実施症例数	242	188	72	7	2	
目標量到達例数	185	117	52	7	1	
脱落症例数	13	15	0	0	0	

【外来】 n=889						
抗原	鶏卵	牛乳	小麦	ピーナッツ	大豆	エビ
実施症例数	432	275	161	3	17	1
目標量到達例数	264	167	105	3	4	
脱落症例数	30	23	13	0	12	

(症例数)

### ・最後に

今後、経口免疫療法は食物アレルギーへの積極的な耐性誘導方法となる可能性はありますが、現時点では研究段階なので、2010 年公開の NIH のガイドラインや我が国でもまだ一般診療としては推奨されていません。2012 年に NEJM にアメリカの多施設研究による鶏卵アレルギーへのプラセボ対照の RCT による経口免疫療法の有効性が報告され、脱感作のみではなく、耐性化にも寄与するという結果が報告されました。しかし、完全除去に対して経口免疫療法が勝っていたという結果であり、我が国診療ベースで進められている確定診断後の必要最小限の食物除去を心がける診療実態とは少し離れていますので解釈には注意が必要です。

経口免疫療法は誤食リスクを激減させ患者の生活の質の向上に大きく寄与しますが、より多くの症例で長期に渡る様々な研究がこれからも必要です。

重症度により初期導入を入院あるいは外来で行うのかの違いはあるにしろ、今後は緩徐に増量し経口免疫療法を行うのが基本となると考えています。

現時点では食物経口負荷試験に精通した専門医が万全の救急体制を整え、倫理委員会の承認のもと文書同意を得て行うべき臨床研究であり、一般医が行うべきものではありません。経口免疫療法を始めとして食物アレルギーの診療は病診連携の上進めていくことが重要です。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>