

論 文 要 旨

Home-based oral immunotherapy (OIT) with an intermittent loading protocol in children unlikely to outgrow egg allergy.

(自然寛解が困難と推測される卵アレルギーの小児に対する間欠的投与法を用いた外来指導型緩徐経口免疫療法)

関西医科大学小児科学講座
(指導：金子一成 教授)

須 藤 京 子

【背景および研究目的】

我が国の小児の食物アレルギーの中でも鶏卵アレルギーは発症率が高く乳幼児の1～5%を占めるといわれる。しかしその多くが6歳までに耐性を得ること、すなわち摂取可能となることも知られており、従来は負荷テストなどによる医師の診断のもとに必要な最小限の除去を行い耐性獲得を待つという方法がとられてきた。一方学童期までに耐性獲得できなかったものはその後も症状が遷延する傾向にあり社会生活上十分なQOLを得ることに苦勞する。施設により報告数に差があるが、遷延群は従来考えられてきたより多いとする報告もある。近年、より積極的に免疫寛容を導く方法として経口免疫療法 (oral immunotherapy: OIT)、つまり「食べて治す方法」が試みられるようになりその有効性が報告されるようになってきた。除去法より耐性獲得において有効であるかが世界、本邦で大規模に検討され始めている。経口負荷の方法には急速法 (rush OIT) と緩徐法 (slow OIT) がある。前者が1/2～1個までを入院のうへ1週間から4週間で急速に増量し、退院時に到達できた最大量を自宅で維持する方法であるのに対して、後者は開始時の閾値を決定するための負荷試験を病院内で行う以外は自宅で摂取し、外来および自宅で緩徐に増量するという方法である。寛解までに時間を要するものの、安全性と利便性が特徴である。鶏卵アレルギーは幼少時に発症することが多く、年齢的な条件から長期の入院を必要とせず、副反応の出現が少ないとされる緩徐法が施行されることが多い。当研究は当科で新たに開発した緩徐法の有効性と安全性を後方視的に検討したものである。

【研究方法】

6歳までの幼児は自然寛解する可能性も大きく、slow OITの真の成果については議論されるところであるため、アレルゲン除去のみで自然寛解が困難と推測される群を抽出してその臨床結果について解析した。Burksらのcriteria (5歳以上、卵白特異的IgE値が5歳で12UA/ml以上、6歳以上で5UA/ml以上) を適用し、118名の医療記録から43名 (男性30名年齢中央値6歳) を抽出し検証した。このうち卵アレルギーを判定するための負荷試験後にOIT開始に同意した30名を治療群とし、OIT開始に同意せず1年間除去のみで観察を希望した13名を対象群として比較した。振り分けは患者の選択によるものであるため、2群間の特徴について偏りがないかを検討した。OIT施行にあたってはすべての患者および家族から同意書を得た。

当slow OITは、負荷試験で得られた閾値の1/2から1/4量を開始量として週に2回から3回自宅で摂取し、2か月ごとに受診し医師の管理のもとで2倍量へ増量を試みるものである。増量して症状がある場合は増量前の維持量の摂取期間を延長し再度増量を試みることを反復する。欧米を中心とする既存のhome-basedのslow OITは連日摂取であり、摂取量は連日または数日ごとに漸増させることが多かったのに対し、当方法は間欠的投与であり、自宅での維持期間中に増量しないという特徴がある。

得られた臨床結果からOIT群と対照群の1年後の脱感作率 (当科定義: OITにより閾値が上昇し全卵1/2個以上の摂取が可能になった者の率)、OIT群におけ

る2年後の脱感作率を統計学的に解析し、2年以内に脱感作状態に到達できた群をさらに観察してその後の耐性獲得率を評価した。耐性獲得とは自由なタイミングで様々な形態の卵が充分量摂取できることを意味する。本来卵を2週間以上完全除去後に、耐性獲得試験を実施するのが **gold standard** であるが、実際の臨床現場では困難で全員には実施されていない。そこで **Savage** の提唱による臨床的定義を採用し、生卵を含む鶏卵を過去12か月に渡り症状なく自由に摂取でき、卵白特異的 IgE 値が 6UA/ml 未満のものを耐性獲得者とした。

【結果】

OIT 群と対照群の2群間では負荷テスト中の皮膚症状出現率以外に有意な差はなかった。OIT 群における1年後の脱感作率は30人中9人(30%)で対照群の13人中0人(0%)より有意差をもって優れていた。また OIT 群における2年後の脱感作率は30人中17人(56.7%)で1年後より有意に上昇していた。前述の17人が脱感作に到達するまでの日数は75-726(中央値351)日であった。脱感作を得た17名中14人について経過を追跡し11人(78.6%)が耐性を獲得していた。脱感作から耐性獲得までに要した日数は366-988(中央値818)日であった。経過中重度の副反応はほとんどみられずエピネフリンの筋注を行うことはなかった。自宅維持期での全治療期間にわたる症状出現率(症状出現回数/総負荷回数)は45/10380(0.43%)であった。

【考察】

上記の結果から週に2,3回の間欠的投与法でも自然寛解が困難と予測される群に対して有効な結果が得られたと考えられる。ただしこの結果を得るには長期にわたる観察が必要であった。中等度から重症の子供たちの場合、より長期(3~5年)に渡り、より **high dose** の負荷が効果的と言われている。実際我々の研究でも脱感作到達までに要した時間は最長で726日であり、**slow OIT** の、特に自然寛解困難群に対する効果を正確に評価するためには最低2年間の観察が必要であることが示唆される。脱感作後は1年以上の観察を続け、78.6%が耐性を獲得していることから、時間を要するものの脱感作に到達できれば耐性が得られる可能性があることを示唆している。脱感作および耐性獲得に到達した者とできなかった者の違いを検証する目的で、両者の特徴を統計学的に解析したところ治療開始時の卵白特異的 IgE 値、負荷テスト時の症状の程度、および呼吸器症状の発現の有無において有意差があった。これらの群に対してより継続可能な OIT の開発が望まれる。安全性については、今までに報告されている他の主な **Home based OIT** における症状出現率が0.99%~24.2%であることを考慮すると十分評価できるものであろう。間欠的投与法では週末病院が休診であるときに投与を行わなくてもよく、体調が悪い時には負荷を避けることでアレルギー症状の発現を回避できるため安全性の向上に寄与していると思われた。

【結語】自然寛解が困難と推測される卵アレルギーの小児に対する間欠的投与法を用いた外来指導型緩徐経口免疫療法は安全で有効であった。