

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Long term outcomes of oral immunotherapy for anaphylactic egg allergy in children
別タイトル	アナフィラキシーの既往がある鶏卵アレルギー児に対する経口免疫療法の長期成績
作成者（著者）	笹本, 光紀
公開者	東邦大学
発行日	2023.02.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 9.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：松裏裕行 / タイトル：Long term outcomes of oral immunotherapy for anaphylactic egg allergy in children / 著者：Koki Sasamoto, Noriyuki Yanagida, Ken ichi Nagakura, Makoto Nishino, Sakura Sato, Motohiro Ebisawa / 掲載誌：Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global / 巻号・発行年等：1(3): 138-144, 2022 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2972号
学位記番号	乙第2808号
学位授与年月日	2023.02.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD47580079">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD47580079</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

笹本光紀より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2808 号

学位申請者 : ささもと こう き  
笹 本 光 紀

学位論文 : Long-term outcomes of oral immunotherapy for anaphylactic egg allergy in children

(アナフィラキシーの既往がある鶏卵アレルギー児に対する経口免疫療法の長期成績)

著 者 : Koki Sasamoto, Noriyuki Yanagida, Ken-ichi Nagakura, Makoto Nishino, Sakura Sato, Motohiro Ebisawa

公表誌 : Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global  
1(3): 138-144, 2022

論文内容の要旨 :

背景・目的: 鶏卵アレルギーは小児に最も多くみられる食物アレルギーの1つである。鶏卵アレルギー児の大半は年齢と共に耐性を獲得するが、鶏卵によるアナフィラキシーの既往がある児、もしくは卵白の特異的 IgE 値が高値の児は鶏卵アレルギーの耐性を獲得しにくい。鶏卵は様々な加工品に含まれており、避けることが難しい。そのため、重度の鶏卵アレルギーを持つ児は生活の質が著しく低下する。近年鶏卵アレルギーに対する経口免疫療法 (Oral Immunotherapy; OIT) は報告がされているが、短期的な研究が多く、長期的な OIT の報告はほとんどない。そこで今回我々は鶏卵によるアナフィラキシーの既往がある鶏卵アレルギー児を対象に、乾燥鶏卵粉末を用いた3年間の OIT を検討した。

対象・方法: 対象は独立行政法人国立病院機構相模原病院小児科で卵タンパク 250mg の食物経口負荷試験 (Oral Food Challenge; OFC) を施行して客観的症状を認めた5歳以上の小児92名のうち、鶏卵によるアナフィラキシーの既往があり、かつ2014年から2016年の間に OIT を受けた群20名を OIT 群、鶏卵によるアナフィラキシーの既往があり、かつ OIT を受けずに毎年 OFC で閾値を評価した20名を対照群とした。OIT 群は入院5日間で自宅での初期投与量を決定し、その後乾燥卵粉末を毎日摂取した。退院後1か月経過したのち、摂取による副反応がないことが確認できた場合に、乾燥卵粉末の摂取量を徐々に増量した。卵タンパク 1000mg (目標量) まで増量後、卵タンパク 1000mg の連日摂取を継続した。OIT を開始後1年以上経過し、かつ卵タンパク

1000 mgの連日摂取をした状態で3か月間無症状であった場合にOITを2週間中断したのちに、卵タンパク 3100mg (卵1/2個相当)のOFCを受けた。そのOFCで陰性の児を「short-term unresponsiveness ; STU」達成児と定義し、3年間の転帰を対照群と比較した。

結果：OIT群では、開始時の卵白およびオボムコイドの特異的IgE値の中央値はそれぞれ45.5および38.5 kUA/lであった。開始時の年齢はOIT群(8.0歳)が対照群(6.0歳)より有意に高かったが、その他の項目で患者背景に有意な差はみられなかった。STU達成率はOIT群で1年後、2年後、3年後でそれぞれ20%、35%、55%であったのに対し、対照群では0%、0%、5%であり、2年後、3年後の時点でOIT群が有意に高かった(2年後 p=0.008、3年後 p=0.001)。3年後の卵白およびオボムコイドの特異的IgE値は両群で有意に減少していたが、卵白およびオボムコイドの特異的IgE値の低下率は、OIT群、対照群でそれぞれ64%、41% (p=0.03) /72%、35% (p=0.002)であり、OIT群の方が有意に低下していた。また卵白およびオボムコイドの特異的IgG、IgG4値に関しては開始時から1年後にOIT群で有意に増加したが、対照群では変化がなかった。OIT期間中、対象者は1回摂取あたり病院で72%、自宅で16%の割合で副作用を認めた。5例が自宅でアナフィラキシーを認め、そのうち1例がアドレナリンの筋肉内投与を必要とした。

考察：今回鶏卵に対するアナフィラキシーの既往歴のある重篤なアレルギー児に対し長期的なOITを施行した初めての報告であり、対照群よりも有意に鶏卵の摂取可能量を増やすことができた。臨床経過に関して、今回の研究は既存のアナフィラキシーの既往がない鶏卵アレルギー児も含む2つの鶏卵の長期的なOITの研究と比べて対象者の卵白の特異的IgE値が高く(先行研究；10.3、15.6kUA/l、本研究45.5kUA/l)、さらにアナフィラキシーを伴う症例のみと明らかに重症な児を対象としている。そのため目標量を先行研究(卵タンパク 2000 mg)よりも低用量(卵タンパク 1000 mg)に設定し、最終OFCの評価量も低くすることで(先行研究；10g、7.5g、本研究；3100 mg)で副作用の頻度を増やすことなく比較的安全にSTUに誘導することができた。OFCの評価量が少ないとしても、卵タンパク 3100 mgの加工品が摂取できれば、様々な鶏卵の加工品が摂取できることを意味し、生活の質を大きく改善できると考える。

結論：乾燥鶏卵粉末を用いた長期間のOITは免疫学的変化が促進され、3年以内にアナフィラキシーの既往がある鶏卵アレルギー児の約半数で卵タンパク 3100 mgの鶏卵摂取が可能となった。今回の試験では、目標量を既存の報告より低用量に設定することで、より重症な鶏卵アレルギー児に対しても同等の安全性を確保することができた。しかし、導入期および維持期にアナフィラキシーが認められたため、今後目標量をさらに低用量に設定することや、緩徐に増量することでより安全なプロトコルを明らかにする必要がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2808 号	氏 名	笹 本 光 紀
学位審査担当者	主 査	松 裏 裕 行
	副 査	吉 川 衛
	副 査	近 藤 元 就
	副 査	南 木 敏 宏
	副 査	和 田 弘 太

学位論文の審査結果の要旨 :

本研究では、小児で最も多い食物アレルギーの1つである鶏卵アレルギーによるアナフィラキシー既往児 20 名に対して乾燥鶏卵粉末を用いた経口免疫療法 (OIT) を実施して対照群 20 名と比較した。OIT 群は OIT を安全に 1 年以上継続でき、かつ卵タンパク 1000mg の摂取を 3 か月間無症状で摂取できた症例について、卵タンパク 3100mg (卵 1/2 個相当) の食物経口負荷試験 (OFC) 陰性例を short-term unresponsiveness (STU) と定義して 3 年間の転帰を対照群と検討した。その結果、OIT 群の 1、2、3 年後の STU 達成率は 20%、35%、55%で、対照群の 2 年後、3 年後より有意に高く ( $p=0.008$ 、 $p=0.001$ )、特異的 IgE 値は卵白およびオボムコイドとも OIT 群の 3 年間の低下率が 64%、41%と対照群よりも有意に低下していた ( $p=0.03$ 、 $p=0.002$ )。また卵白およびオボムコイドの特異的 IgG、IgG4 値は 1 年後に OIT 群で有意に増加したが、対照群では変化がなかった。本研究は、鶏卵アナフィラキシー既往児に対して長期的な OIT を施行した先進的な報告であり、安全かつ高率に鶏卵摂取可能量を増やせることを証明した。今回の対象者は卵白の特異的 IgE 値が高いアナフィラキシー既往児のみが対象で、類似の先行研究と比べて明らかに重症例であるにもかかわらず、約半数は比較的安全に 3 年程度で様々な鶏卵加工品の摂取ができるようになることを意味する意義深い研究である。

2022 年 12 月 23 日に開催された学位審査会において、研究内容に関する丁寧かつ明快な報告が行われた後、活発な質疑応答がなされた。負荷卵タンパク量の臨床的意義、OIT の対象者選別の基準、病院内と自宅で起きた副反応の違いと理由、STU と判定された患児の将来の見通しや生卵摂取について、ワクチン副作用との関係、小麦アレルギー合併例への対応、対象群とコントロール群の年齢・体重の差の影響など多岐にわたる質問がなされ、それらすべての質問に対して申請者は誠実かつ適切に回答し全員の納得を得た。以上より、本論文は、乾燥鶏卵粉末を用いた長期 OIT により重症卵アレルギーの小児も高率かつ安全に耐性が獲得できることを示した優れた研究結果であり、その先駆性・希少性の観点ならびに高い臨床的意義から学位に値するとの結論に達し学位審査会を終了した。