

食物アレルギー 経口免疫療法の今後

宇理須 厚 雄¹⁾ 成 瀬 徳 彦¹⁾ 小 松 原 亮¹⁾ 平 田 典 子¹⁾
 鈴 木 聖 子¹⁾ 安 藤 仁 志¹⁾ 安 在 根²⁾ 湯 川 牧 子²⁾
 近 藤 康 人²⁾ 柘 植 郁 哉²⁾ 山 田 一 恵³⁾ 小 林 幸 子⁴⁾
 木 村 守⁴⁾

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科¹⁾, 藤田保健衛生大学医学部小児科²⁾

山田医院³⁾, キューピー (株) 研究所⁴⁾

Key words : 食物アレルギー, 経口免疫療法, 舌下免疫療法, 低アレルゲン化食物抗原

和文抄録

食物アレルギーの経口免疫療法は積極的治療として期待されている。投与方法として少量漸増法, 急速免疫療法があるが, 特に後者は安全性の点でさらなる検討が必要である。安全性確保を目指した方法として舌下免疫療法, 低アレルゲン化食物抗原による経口免疫療法などがある。有効性だけでなく安全性も高い免疫療法が求められる。安全な投与方法の検討やそれに用いられる抗原の開発が急務である。さらには, その機序の解明も同時に行われるべきである。

はじめに

食物アレルギーの治療として, 現時点では, 除去食療法のような食事療法が基本である。しかし, 除去食療法は患者ならびにその家族に種々の負担をかけることが多い。これに代わる治療法として, 寛解を導く可能性がある抗原特異的免疫療法の開発が進んでいる。本口演では経口免疫療法の今後について概説する。

1, 抗原特異的経口免疫療法 (表)

食物アレルギーの予防的治療として有効性が確実な治療法は, 除去食療法のような食事療法以外に現時点ではない。しかし, 除去食療法は患者ならびにその家族に種々の負担をかけることが多い。特に, 多種類の食物に対してアレルギーを呈する患者の場合, 患者に栄養障害をきたしたり, 心理的負担をかけたたりする。

経口的に投与された抗原に対しては寛容が誘導されやすいことが知られており, 食物アレルギーに対しても従来から経口的な免疫療法が試みられてい

る。しかし, 適正なコントロールをおいた検討が少なく結果も一定せず評価が困難であった。

1, 少量漸増法

これまでにも, 特に修飾しない食品そのものによる経口¹⁾あるいは皮内注射²⁾による食物アレルギーの抗原特異的免疫療法 (減感作療法) の報告がある。

Patriarca ら¹⁾ は, プラセボコントロール試験ではないが, 牛乳, 卵, 魚などのアレルギー患者54人に対し, 少量よりアレルゲンを経口摂取させた後, 維持量を継続する方法を検討した。

83.3%が18ヵ月後には寛解していたが, 免疫療法を受けず厳格な除去を続けた対照16名は全例が負荷試験陽性にとどまったと報告している。寛解した患者は有意な特異的IgE抗体価の低下, 特異的IgG₄の増加を認めたという。残る16.7%は皮膚や消化器の症状が出現して治療を継続できずに終わっている。

6歳以上の牛乳アレルギー患者を対象とした同様な検討から, 6ヵ月で21名中15名 (71.4%) が200mlの牛乳が摂取可能になったとの報告もある³⁾。

表；食物アレルギーの経口免疫療法

投与方法 (下線；安全性の確保を目指した方法)

- 1, 少量漸増法；従来の方法
- 2, 急速増量法；1-2週くらいで急速に増量. 比較的緩徐に増量, 維持量へ移行.
- 3, 経口負荷試験で最大耐性量を決めて開始する方法；1日目に経口負荷試験で最大耐性量を定める (Initial Escalation Phase). その後, 一定期間ごとに増量 (Build-up Phase, 増量は病院), 一定量に達したら維持療法へ移行.

投与ルート

- 1, 経口免疫療法
- 2, 舌下免疫療法；ヘーゼルナッツ, モモ

免疫療法用抗原

- 1, 低アレルギー化食品を用いた免疫療法；オボムコイド減量加熱卵白
- 2, 組み換え食品を用いた免疫療法
- 3, ペプチド療法； Ara h 2ペプチド

2, 急速増量法；1-2週くらいで急速に増量し, その後, 比較的緩徐に増量, 維持量へ移行する.

重症ミルクアレルギー患者を対象とした経口免疫療法の報告⁴⁾がある.

対象のミルク IgE 抗体価は85AU/mL 以上. 8mL 以下のミルクで経口負荷試験陽性. 1年間の経口免疫療法を実施した.

36%の患者が150mL 以上, 54%が5-150mL 飲めるようになった. しかし, 呼吸器症状や腹部症状のために10%が完遂できなかった. 副作用は, ほとんどの患者で口腔内痒痒感を呈し, 16%の患者でアドレナリン (エピネフリン) 筋注, 72%の患者がアドレナリン吸入処置を受けていた. 8%の患者は家庭での増量によって救急病院受診を必要とした.

3, 経口負荷試験で最大耐性量を決めて開始する方法；1日目に経口負荷試験で最大耐性量を定める (Initial Escalation Phase)⁵⁾. その後, 一定期間ごとに増量し (Build-up Phase, 増量は病院), 一定量に達したら維持療法へ移行する方法.

この方法による経口免疫療法がピーナッツアレルギーに対して行われた. 日常生活で誤食しても事故とならないことを経口免疫療法の目標としているため, 到達量はピーナッツ 1個 (ピーナッツタンパク質300mg) としている.

28人中20人が300mg に到達, 3人脱落, 3人は build-up, maintenance phase で継続中である. 最

大耐性量を定める Initial Escalation Phase ではほとんどの症例 (98%) で何らかの過敏症状を惹起したが, 病院で実施しているため比較的安全に対処できている. 一方, 家庭での投与では増量しないため, ほとんど過敏症状は生じていない.

この報告では, 経口負荷試験の機序が詳細に検討されている. ピーナッツ特異的 IgG₄ の増加と IgE の低下. 好塩基球の反応性の低下, 末梢血単核球中のピーナッツ特異的 FoxP3 Treg の一過性増加が観察された. アポトーシスに関連する遺伝子の発現が観察された点も興味深い⁶⁾.

従来型の少量漸増型は, 食物アレルギーに対する未修飾食品を用いた経口寛容誘導療法は一定の効果が認められるが, アレルゲンそのものを使用する治療法であるため, 副反応を避けるべく閾値以下の少量から長時間かけて漸増する必要がある.

こうした理由もあって, 高率に寛解が認められるにも関わらず, プラセボコントロール試験が行い難く, 正当な評価も困難である.

急速免疫療法は確かに有効性は高いが, その副反応の頻度や重症度は無視できない. 日常の診療で行うには危険性が高過ぎるので, 現時点では, 患者からの同意を得た上で, 十分な体制がとれている施設で慎重に行うべき治療法である.

副反応のリスクが高い最大耐性量を定める Initial Escalation Phase とその後の build-up phase での増量を病院で行う方法は安全性を担保したプロトコル

ルといえる。

免疫療法において安全性の確保は必須の課題である。安全性をより高めた方法が開発されるべきである。

2) 舌下免疫療法(Sublingual immunotherapy; SLIT)

最近、より安全な免疫療法として、標準化ヘーゼルナッツ抗原を3分間舌下に留め、吐き出す舌下免疫療法が報告された⁷⁾。投与量を4日間で急速に増量し、その後、毎日維持量の投与を行い、8～12週後に経口負荷試験で判定した。その結果、経口負荷試験の最終陽性抗原濃度の有意な増加(2.29 g から11.56g)が観察された。全身性の過敏症状は0.2%、局所症状(口腔腫痒感、腹痛など)も7.4%と低率であった。投与ルートの検討も安全性向上のためには有効な手段であることを示している。

3) 低アレルゲン化した修飾抗原によるヒトでの免疫療法

筆者らは、より安全な免疫療法の開発を目的に、低アレルゲン化に成功したオボムコイド減量加熱卵白をクッキーの中に混ぜ込み、鶏卵1個分を4-8週間経口摂取することによって寛解が誘導できるか試みた。

約4割の患者で連日摂取前の経口負荷試験陽性であった加熱卵白あるいは凍結乾燥卵白による負荷試験が陰性化した。その機序に卵白特異的IgG₄が関与していることが示された。また、卵白特異的IgEは2ヵ月の短期免疫療法では変化が見られなかったが、3-7ヵ月と長期に行うとわずかではあるが低下した。

卵白刺激末梢血単核球からのTh2タイプのサイトカインであるIL-4、IL-13の産生能の低下がみられた。一方、Th1タイプのサイトカインであるIFN- γ は1-2ヵ月の短期間では産生能は増加したが、3-7ヵ月という長期間の免疫療法後では低下した。

投与期間中に即時型の過敏症状だけでなく、アトピー性皮膚炎の悪化も認められず、長期摂取の安全性も証明された。しかし、経口負荷試験陰性化率が短期では44%と低く、長期で77%まで上がり、長期に行うことによって成績を上げることが可能なことも判明した。

花粉症に対する治療ではあるが、シラカバの主要

アレルゲンであるBet v1の低アレルゲン性リコンビナントを用いた皮内注射による免疫療法では良い成績が得られている⁸⁾。

今後、低アレルゲン化されているが、T細胞活性化能は残した食物抗原は有用かつ安全な免疫療法用抗原の候補となる。現在食している食品の中からの発見や種々の手法による作製の推進が望まれる。

おわりに

経口免疫療法は食物アレルギーで悩んでいる患者にとって大きな福音となるだけでなく、診療に当たる臨床医にとっても待ち望んだ治療法である。近未来においては、日常診療においても、除去食のような消極的な治療法だけではなく、積極的治療といえる経口免疫療法によって食物アレルギーを治療することが期待される。有効性だけではなく安全性も高い免疫療法の投与方法やそれに用いる抗原の開発が急務である。さらには、その機序の解明も同時に行われるべきである。

文 献

- 1) Patriarca G, et al; Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17, 459-465.
- 2) Oppenheimer JJ, et al; Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 90:256-262.
- 3) Meglio P, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-987.
- 4) Longo G, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-347.
- 5) Hofmann AM, et al; Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy; *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:286-91
- 6) Jones SM, et al; Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral Immunotherapy *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292-300.

- 7) Ernesto Enrique E, et al, Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract, *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073-1079.
- 8) Reisinger J, et al: Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity, *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:347-354.

Future of oral immunotherapy for food allergy

Urisu A¹⁾, Naruse N¹⁾, Komatsubara R¹⁾, Suzuki S¹⁾, Ando H¹⁾, Ahn J²⁾,
Kondo Y²⁾, Tsuge I²⁾, Yamada K³⁾, Kobayashi S⁴⁾, Kimura M⁴⁾

*Department of Pediatrics, Fujita Health University, The Second Teaching Hospital*¹⁾,

*Department of Pediatrics, Fujita Health University*²⁾,

*Yamada Clinics*³⁾, *Q.P. Corporation Institution*⁴⁾

Abstract

Oral immunotherapy (IT) is forthcoming treatment for food allergy. There are a method of increment by small and small and rush IT in the antigen administration pattern. These IT are associated in varying degrees with side effects such as urticaria, abdominal pain and anaphylaxis. A sublingual IT and IT using hypoallergenic food antigens are recently studied as an oral IT with a few adverse reactions. The oral IT for food allergy is promising treatment. The efficiency has been already approved in many articles on IT for food allergy. The task to be solved is the establishment of safe IT and the clarification of the mechanisms.

Key words : food allergy, oral immunotherapy, sublingual immunotherapy hypoallergenic food antigens