

# 小児科診療 UP-to-DATE

2015年4月29日放送

## 期待される免疫療法

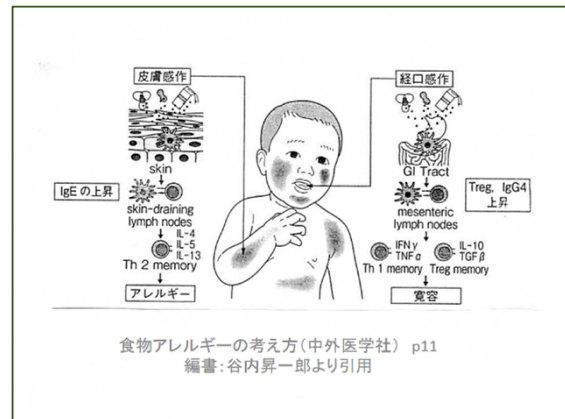
関西医科大学附属枚方病院 小児アレルギー科  
病院教授 谷内 昇一郎

まず食物経口免疫療法そしてスギ舌下免疫療法です。まず食物経口免疫療法療法です。最近、マスコミで話題の食物アレルギーに対する治療法です。

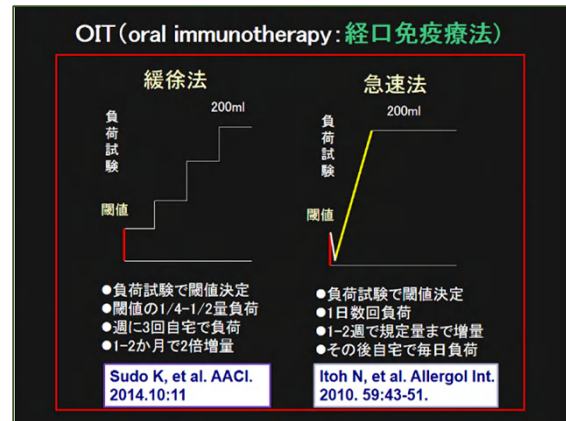
その前に食物アレルギーの成り立ちまたアレルギー疾患についての考え方が全くかわってしまったことを説明します。すなわち端的にいうと食物アレルギーの感作すなわち IgE 抗体が産生されるは消化管ではなく、皮膚であるということです。今までは摂取することで腸管からアレルゲンが吸収され、それによりアレルゲン特異的 IgE 抗体が上昇すると考えられていましたが、実は真逆で消化管では免疫学的寛容がおこり、むしろ除去するより摂取する方が早く、食物アレルギーが治癒する可能性があるということです。

この理論をもとに私たちは食べてなおす治療、食物アレルギーに対する経口免疫療法を始めました。経口免疫療法には緩徐、急速の2種類あります。

いずれも日本独自の方法であり、それぞれ長所、欠点があります。緩徐法はまず食物経口負荷試験をして、そのこどもの食物アレルゲンに対する反応性すなわち閾値をみます。すなわちどれくらいの量でどれくらいの症状がでるかです。そして閾値が決定されれば、閾値の量の1/4から1/2の量をもう一度病院で摂取してもらい、安全性を確認した上で、週に3回、自宅で摂取し



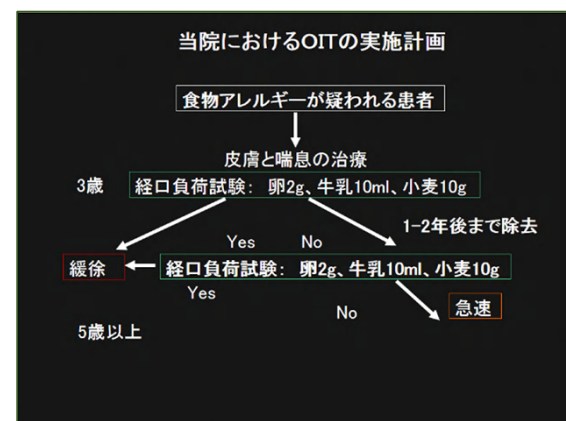
てもらいます。②-3ヶ月に一度病院を受診して、おおよそ倍量増量し、アレルゲン量を増やすという方法です。緩徐法では卵、小麦、牛乳でそれぞれの脱感作率は 50%, 50%, 20%程度でした。脱感作とは卵で 1/2 個、小麦でうどん半玉、牛乳で 100ml 摂取でき、症状がでないと定義しています。つぎに急速経口免疫療法を説明いたします。数日間一度に増量する方法です。まず負荷試験での閾値量の 1/10 から開始し、1.2-2 倍ずつ 1 日に 2-5 回



増量します。増量の方法は施設によって異なります。当然、増量幅を多くすれば誘発症状が必須ではありますが、入院期間を短縮するメリットがあります。しかしできるだけ誘発症状を少なくした方が患者にとって恐怖心がなく治療を継続する上で大切なことです。増量を連日実施し、規定量、卵焼き 1/2 個-1 個、牛乳 100-200ml、うどん 100-200g まで増量し、退院します。自宅で週に 3 回以上、その量の負荷を継続します。急速法はより重症の食物アレルギーの子どもには有効です。急速に増量し、自宅で規定量を負荷することで、誘発症状も多いため、自宅での対応を教育し、緊急時に医療機関にすぐに搬送が可能である患者にこの方法が推奨されます。急速法は誘発症状が多く出現するのが問題で、1 年経って、概ね 80% 程度は脱感作まで到達することができますが、耐性（完全治癒）となるとまだまだ問題があり、方法の工夫が必要です。その点、比較的負荷試験閾値が高く、症状も重篤ではない患者は緩徐法で十分に安全にできるのでこの方法をできるだけ普及したいと考えています。

関西医大では、年齢と負荷試験閾値で緩徐方法と急速法を使い分けることで経口免疫療法の層別化を行いました。3 歳で負荷試験して、負荷試験の結果で緩徐法をするかあるいは、除去するか選別します。5 歳になり、もう一度負荷試験をして閾値をこえていれば緩徐、超えていなければ、急速を行います。成績を示しました。

2009 年 7 月から 2 年間当院で施行した食物アレルギー患者 164 名における層別化による経口免疫療法の成績です。有効性については脱感作率を目安としました。急速法の場合、1 回の入院で卵 1/2 個、小麦 100g、牛乳 100ml 摂取できることを脱感作と定義しました。緩徐法の場合、開始 1 年でそれぞれの量を摂取できた患者を脱感作できたと定義しました。脱感作率は 79%-94% と極めてよく、耐性化（すなわち 2 週間摂取する食品をすべて除去し、食物負荷試験を施行し、規定量を摂取できるかどうか確認すること）に関しては、特に急速法は不良で、1 年で 20-40% 程度に留まっています。特に年長児での耐性化率は芳しくありません。



つぎにこの2つの方法での安全性について、アレルギー症状の誘発率すなわち1回の摂取あたりの誘発頻度で検討しました。緩徐法はほぼ誘発症状がでません。またアナフィラキシーを起こすこともなく、ゆっくりですが安全に施行できます。これに対して急速法は誘発症状がでるのが必須でときにショックを起こすことがあります。

卵と小麦で急速法を施行したのち、自宅でアナフィラキシーを起こしてエピペンを使用する患者はいないですが、牛乳では2年たってもアナフィラキシーを起こす患者が存在し、安全性に問題点が残ります。

そこで私たちは重症喘息の治療薬として認められているオマリズマブ（抗IgEモノクローナル抗体）を併用しての経口免疫療法を計画し、重症牛乳アレルギー児に奏功したので紹介します。

5歳の重症牛乳アレルギー児です。患者は2度の誤食によるアナフィラキシーショックを経験し、極めて重症な食物アレルギー患者です。倫理委員会の許可をえて、まず牛乳による負荷試験を施行しました。0.2mlで咳と喉頭絞扼感を認め、翌週からオマリズマブ150mgを②週毎に計5回開始、その後、もう一度経口負荷試験をして、牛乳による急速経口免疫療法を開始しました。オマリズマブの効果は絶大で、2ヶ月間投与したのちに負荷試験をすると閾値が5mlに上昇して

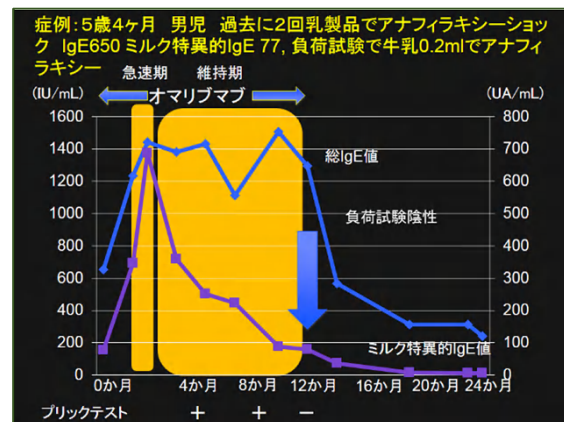
いました。0.5mlの牛乳を初期量とし、毎回1.2倍、1日2時間毎に4回負荷し、なんと12日間で何の症状もなく、200mlまで到達できました。その後何の症状もなく、牛乳急速法開始10ヶ月で皮膚テストが陰性化したため、オマリズマブを中止しました。その1ヶ月後に2週間止めて、耐性獲得試験を施行、陰性でした。現在、開始2年になりますが、牛乳を毎日摂取し、チーズも摂取でき、また摂取後運動しても症状はありません。投与前に牛乳特異的IgEが77であったものが2年後には5と著減し、この併用療法が極めて効果が高いことが推察されました。

つぎに現在関西医科大学枚方病院でおこなわれています、オマリズマブを併用した牛乳のランダム化による牛乳の急速経口免疫療法の臨床治験について簡単に説明します。6歳以上15歳未満で牛乳特異的IgEについてはクラス4以上が適応基準

です。この臨床研究ではかなり重症な牛乳アレルギー患者を対象としています。オマリズマブは

当院での層別化OITの有効性と安全性

種類	鶏卵83名		小麦45名		牛乳36名	
	急速	緩徐	急速	緩徐	急速	緩徐
患者数	27名	56名	12名	33名	19名	17名
年齢中央値	8.1歳	5.9歳	7.2歳	4.7歳	7.3歳	6.0歳
脱感作率	89%	86%	83%	79%	79%	94%
合計	87%		80%		86%	
誘発症状	軽	12.7%	1.50%	8.6%	0.8%	18.3%
	中	0.3%	0.1%	1.4%	0.1%	1.8%
	重	0%	0%	0.2%	0%	0.3%



- オマリズマブ(抗ヒトIgE抗体)を併用した牛乳アレルギー患者に対するランダム化比較経口免疫療法臨床治験の登録募集**
- 適応基準
    - ✓ 6歳以上-15歳未満
    - ✓ 過去2年間で乳製品でアナフィラキシー歴あるいは
    - ✓ 過去2年間で負荷試験で非加熱牛乳10ml未満でgrade 2(咳、蕁麻疹、腹痛)以上
    - ✓ 牛乳特異的IgE値クラス4以上(17.5 UA/ml)
  - 除外基準 重症喘息、重症アトピー性皮膚炎
  - ✓ 抗アレルギー剤、LTRA内服中、もし内服していればエントリ前に中止も考慮
  - ソレア費用:1人平均11万円×6ヶ月間=66万円
  - 入院外来費用は保険適応あり
  - 希望者は関西医大小児科のホームページのお問い合わせメールに連絡



合計6ヶ月、投与して、その後2ヶ月後に負荷試験をしてこの併用療法の効果をみます。この試験の問題点は無作為化なので、クジではずれると、8ヶ月待機が必要ということと、オマリズマブの費用が自費であることです。詳しくは関西医大小児科ホームページのお問い合わせメールに連絡ください。

つぎに今話題のスギの舌下免疫療法について述べます。昨年の10月から保険診療で開始できるようになりました。スギの舌下免疫療法の適応ですが12歳以上でスギの花粉症があり、スギ特異的IgEあるいは皮膚反応が陽性であることです。方法は簡単でスギ200JAU/mlを0.2mlからはじめ連日増量し、1週間で1ml、翌週は2000JAU/mlを0.2mlからはじめ1週間で1ml、翌週から連日1ml継続するという至って簡単なもので、食物経口免疫療法より簡単です。

無作為プラセボ対照2重盲検並行群間比較試験の結果です。12歳-65歳未満の531例を対照にしています。寛解率は1シーズン目に関して投与群は2.3%、プラセボ群は1.6%で、2シーズン目で投与群は17%、プラセボ群は8.3%です。総合鼻症状スコアを試験の②シーズン目において2群で比較しました。スライドのように有意に投与群ではスコアが低下し、本薬剤の効果が認められました。ほぼ7割程度は効果ありとのことですが3割程度効果がない患者もいるということでこの舌下免疫療法は万能ではありません。ただ安全性についてはアナフィラキシーの頻度が極めて少ないということで皮下注射による減感作療法に比べ、安全であることがいえるのではないのでしょうか。以上期待される免疫療法について紹介しました。アレルギーの治療は今までは避けることや薬物療法でしたが、いまここに治療できる時代が到来したといっても過言ではないとおもいます。

### スギ舌下免疫療法

**適応基準**

- 12歳以上
- 皮膚テストまたはスギ特異的IgEが陽性

**除外基準**

- 重症の気管支喘息
- 悪性腫瘍、全身性の免疫疾患

**方法**

- シダトレイン200JAU/ml 0.2mlから開始連日増量して1週間で1ml
- 2週目はシダトレイン2,000JAU/mlから開始、0.2mlから開始連日増量して1週間で1mlまで増量し、その後1mlを連日維持する。
- 花粉飛散期はこの治療は避ける。

### 無作為プラセボ対照2重盲検並行群間比較試験

12歳-65歳未満の531例を対照に、寛解1シーズン目は投与群は2.3%、プラセボ群は1.6%、2シーズン目で投与群は17%、プラセボ群は8.3%でありまた上記の総合鼻症状スコアは試験の2シーズン目を2群で比較した。図のように有意に投与群ではスコアが低下し、本薬剤の効果が認められた。



「小児科診療 UP-to-DATE」

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