

食物アレルギーに対する急速経口免疫療法実施後の調査の結果

調査実施 2017年8月-12月

対象 本治療開始から実施したすべての患者

2007年以来、219例に急速経口免疫療法(当初は急速特異的経口耐性誘導という名称であった)を実施している。その後の状況を確認するために、今回重篤有害事象を発症した症例を除いて218例に郵送にてアンケートを発送した。218例(201症例で、同じ食品を2回治療した2症例、2食品を治療した13症例、3食品を治療した1症例を含む)の治療した食品の内訳は図1に示すとおりで、例数は卵、牛乳、ピーナッツ、小麦、魚の順であった。

アンケートを回収できたのは130例であった。218例の内、治療開始後5年以上経過している症例が106例(48.6%)であったが、アンケート回収の130症例のうち5年以上経過例の比率はやや低く54例(41.5%)であった(表1)。

以下、アンケート回収例について解析した。

【アンケート結果】

治療食品のアレルギー以外に合併していたアレルギー疾患は、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、他の食物アレルギーがいずれも40%台であった(表2)。食品別に見ると、牛乳アレルギーでの気管支喘息、小麦アレルギーでの他の食物アレルギーが60%を超えて高率であり、ピーナッツアレルギー症例ではこれらのアレルギー疾患の合併が低い傾向があった。

治療した食品の現在の摂取状況を図2に

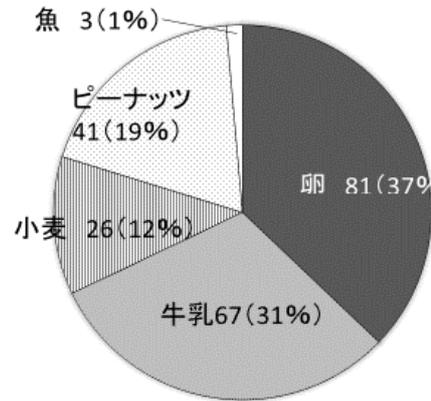


図1 原因食物の種類と症例数 (n=218)
対象 2007年～2017年4月まで実施分

表1 維持療法の期間

	卵	牛乳	小麦	ピーナッツ	魚	合計
全体	81	67	26	41	3	218
7年以上	19	8	3	11	0	41
5-7年	24	25	7	8	1	65
3-5年	23	15	7	12	0	57
1-3年	15	14	7	9	1	46
1年未満	0	5	2	1	1	9
合計	81	67	26	41	3	218

アンケート	卵	牛乳	小麦	ピーナッツ	魚	合計
7年以上	7	1	1	7	0	16
5-7年	16	14	2	5	1	38
3-5年	13	11	5	8	0	37
1-3年	9	11	6	7	0	33
1年未満	0	3	1	1	1	6
合計	45	40	15	28	2	130

表2 合併症 (アンケート回答者)

	症例数	気管支喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻炎	他の食物アレルギー
卵	45	16(36%)	25(56%)	24(53%)	20(44.4%)
牛乳	40	25(64.2%)	24(59.7%)	17(42.5%)	21(52.5%)
小麦	15	6(40%)	6(40%)	5(33.3%)	10(66.7%)
ピーナッツ	28	8(28.6%)	8(28.6%)	10(35.7%)	4(14.3%)
魚	2	1(50%)	1(50%)	1(50%)	1(50%)
全体	130	56(43.1%)	64(49.2%)	57(43.8%)	56(43.1%)

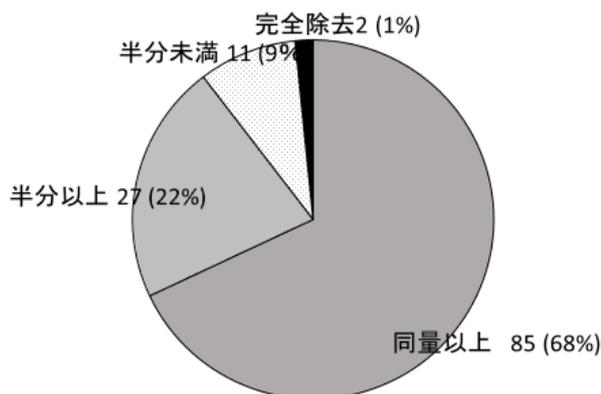


図2 現在の摂取量(n=127)

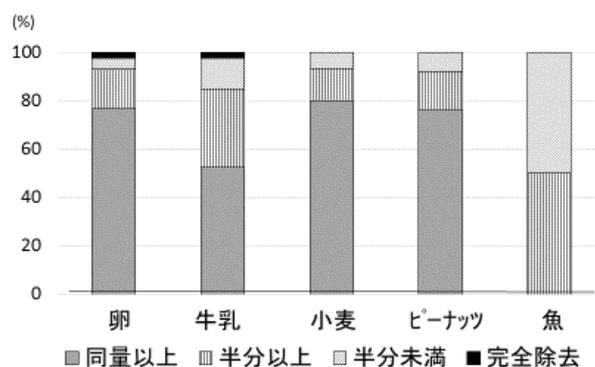


図3 食品別現在の摂取量(n=127)

示す。急速期に到達した摂取量と比較して同量あるいはそれ以上が68%であったが、半分以上が22%、半分未満が9%と摂取量が減った症例が31%あり、また、完全除去に戻った例が2例(1%)であった。食品別に現在の摂取量を示したのが図3である。魚症例は2例しかいないので除外すると、同量以上摂取できている割合は牛乳症例で52.5%と最も低く、他の3食品では76.0~80.0%であった。しかし、牛乳症例では半分以上摂取している症例の比率が32.5%と他より高く、同量以上と半分以上を合計すると卵92.9%、牛乳85.0%、小麦93.3%、ピーナッツ92%であった。

摂取量を減量したあるいは摂取を中止した理由の回答を図4に示す。最も多かったのは「味が苦手」の23例であるが、「症状を繰り返した」がこれに次いで20例あった。

「味が苦手」の23例のうち卵症例が10例あったが、「症状を繰り返した」の20例のうち牛乳症例が13例と過半数を占めた。また、「重篤な症状」を理由にあげたのが4例(牛乳2例、ピーナッツ2例)であった。

退院後、維持期の副反応であるアナフィラキシーの経験については、41例が「ある」と回答し、卵10/30(25%)、牛乳18/40(45%)、小麦6/15(40%)、ピーナッツ7/25(28%)、魚0/2であり、全体では41/112(36.6%)あった(図5)。

次にアナフィラキシーにおける対応を図6に示す。エピペン自己注射は卵症例で2例、

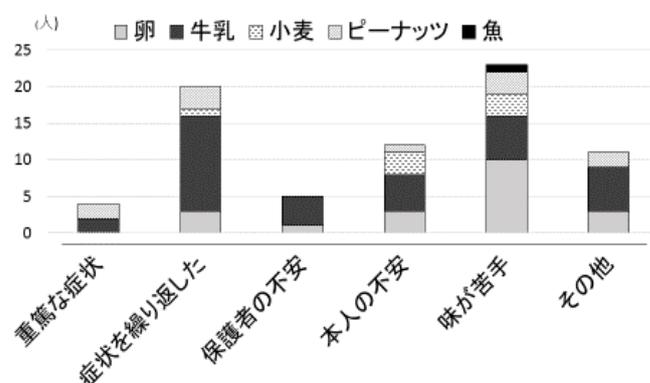


図4 維持量を中止もしくは減量した理由(複数回答)

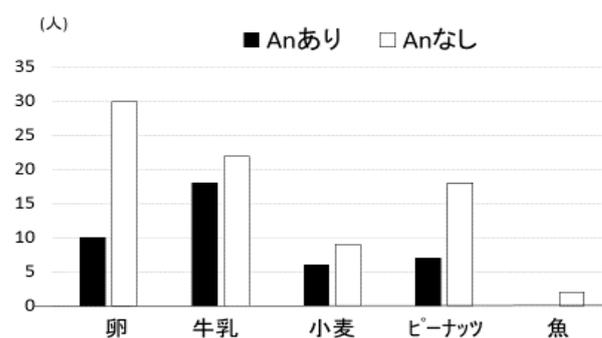


図5 維持期のアナフィラキシーの有無(自己申告、人数)

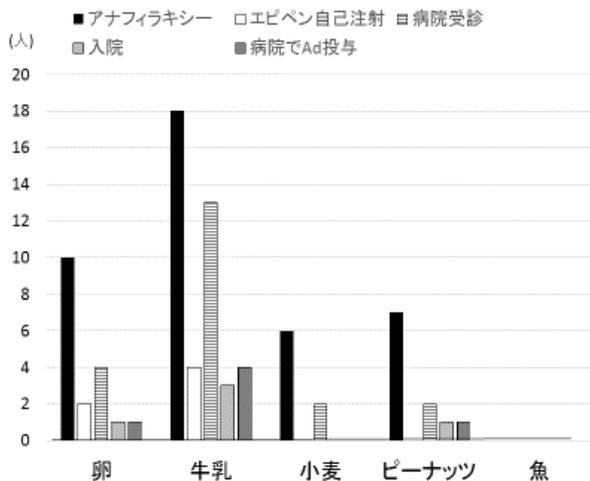


図6 アナフィラキシーの対応(人数)

牛乳症例で4例あった。病院受診、入院、病院でのアドレナリン注射は卵症例でそれぞれ4、1、1、牛乳症例で13、3、4、小麦症例は2、0、0、ピーナッツ症例は2、1、1であった。卵と牛乳治療例でエピペン使用回数と病院受診回数を退院後1年間と最近の1年(退院後1年未満は除外)で比較したのが表3であり、表に示す数字の和はエピペン使用が退院後1年間で5、最近の1年間は1、病院受診回数は退院後1年間で18、最近1年間で4である。

治療例はいずれも治療前には該当食品を完全除去し、誤食しないことに注意を払っていたが、治療後は指定された量を継続的に摂取することが必要となる。除去と比べて摂取することについての印象を本人と保護者にそれぞれ聞いたのが図7であり、両者はほぼ同様の傾向を示し、摂取を続けることが「楽である」が大部分を占めるが、除去の方が「少し楽である」「楽である」という例が少数見られる。「この治療に参加してよかったですか?」の問いに対する回答もほぼ同じ傾向を示し、特に本人よりも保護者で肯定的な傾向が強いが、保護者の中に一人「よくない」との回答があった。

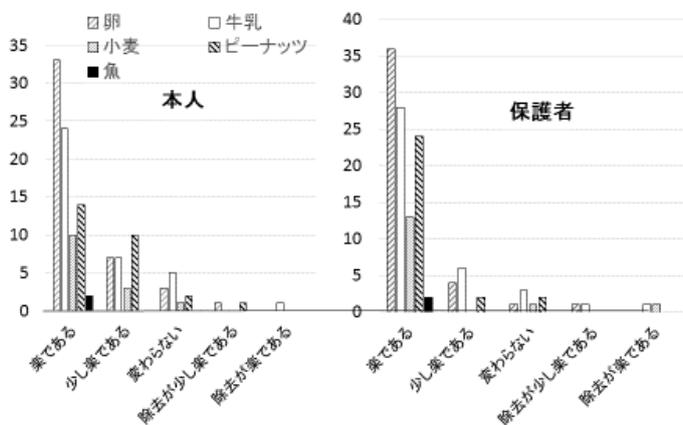


図7 日常生活で原因食物を摂取し続けることは、除去と比較してどうですか?

表3 退院後の時期による治療回数

		退院後の1年間		最近の1年間 (退院1年未満は除外)	
		卵	牛乳	卵	牛乳
エピペン	1回	2	1	1	0
	2-4回	0	2	0	0
病院受診	1回	5	7	0	1
	2-4回	2	3	2	1
	5回以上	0	1	0	0

【考察】

小児アレルギー患者はアレルギーマーチに従って次々とアレルギー症状を発症することが多く、本治療の症例も他のアレルギー疾患合併率が高率であった。喘息コントロール不良例では食物アレルギーの症状が重症化することが従来から指摘されており、喘息を十分にコントロールした上で治療を実施することは必須である。

2007年の本治療開始時には、アレルギー

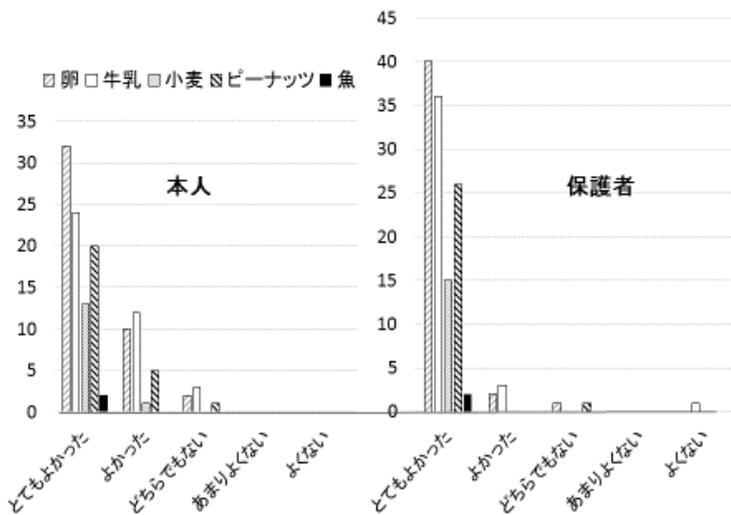


図8 現時点で、この治療に参加してよかったですと思いますか？

以下が 13%、摂取中止が 3%であった。当初は摂取量が多い方が耐性化をより良く誘導できると考えて、可能な範囲で増量を試みたが、近年は、特に誘発症状が多く認められる牛乳では維持量を減らし、安全に摂取できることを目指している。今回の調査では 2014 年と比較して、同量以上はほぼ同率で、半量以上が増えて、半量以下、完全除去が多少減っていた。減量、中止の理由としては当然症状誘発があるが、それを上回る回答が「味が苦手」であった。乳幼児期から厳密に除去をして馴染みのない食品を成長してから摂取し始める難しさがあるようだが、明確な症状ではなくても粘膜の違和感などがあって「味が苦手」と表現している場合もありうる。

維持期にアナフィラキシーを経験する例が今回の調査で 41/112 (36.6%) あり、牛乳 18/40 (45%)、小麦 6/15 (40%) で高かった。“アナフィラキシー”は様々な定義されており、今回は自己申告であるためにそこでイメージされた症状の内容にはかなり差があると考えられる。ある程度の重症度の強さ表すと考えられるアドレナリン筋肉注射はエピペン自己注射が 6 例、病院でのアドレナリン注射が 6 例あり、牛乳がそれぞれ 4 例と多かった。アドレナリン使用率は全体で 12/120 (10%) あり、2014 年の使用率 1/117 (3.4%) よりも多くなっているが、本治療に限らずアナフィラキシーの対応としてアドレナリンを積極的に使用する意識が医療者においても患者においても高まっており、その影響も考えられ、必ずしも維持期の症状が重篤化していることを意味するわけではないだろう。しかし、退院後に家庭において摂取を継続する間にこれだけの症状が誘発されていることは、この治療の安全性について再検討を要する。

どのようなときに症状が誘発されるか、今回のアンケートでは調査していないが、これまでの診療の場で得られた情報として、摂取後の運動、疲労、感冒罹患、下痢、歯が抜けた後の摂取、空腹時の摂取、などが聞かれているが、実際には全く原因不明の場合が多い。食物アレルギーの経口免疫療法の効果発現の免疫学的機構について、動物実験では抑制性サイトカインや制御性 T 細胞の誘導などが知られているが、ヒトではまだほとんど解明されていないため、なぜ反応性が急激に変動するか、消化管粘膜の問題も含めて今後の課題である。

ギー食品の導入により、日々、摂取可能な量が増加し、このことが治療の効果を直接反映しているものと期待したが、その後、退院して維持療法の課程で、それまで摂取できていた食品の摂取でもアレルギー症状が誘発されることが稀ではないことが分かってきた。本治療の評価として、2014 年にも治療実施全例に郵送アンケートを実施した。137 例に対し 117 例の回答を得た。

回収できた 117 例の退院後 6 ヶ月～7 年の摂取状況は、同量あるいはそれ以上が 69%、半量以上が 15%、半量

治療前の除去と比較して摂取を継続することは「楽である」、また、治療に対する現時点での評価は「とてもよかった」と肯定的な意見が多く、その傾向は本人よりも保護者でより強く認められたが、これは、この治療を契機に今後長期的に、アレルギー症状を発症することなく普通に食べられるようになって欲しいと言う希望も含まれた数字と解釈すべきかもしれない。

(前アレルギー科部長 栗原和幸)