

OIT: oral immunotherapy

経口免疫療法

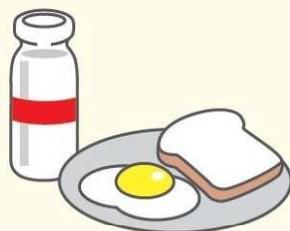
Q&A

食物アレルギー治療が変わる!

関西医科大学小児科学講座

谷内 昇一郎 編著

金子 一成 監修



監修のことば

乳幼児期に発症した食物アレルギーは6歳頃までに多くが耐性を獲得し、それ以降は耐性獲得のスピードが鈍る。従来、このような患者さんに積極的に耐性化を誘導する手段はなく、食物除去を継続しながら負荷試験を繰り返し、自然の耐性化を待たざるをえなかった。

近年、小児の食物アレルギーに対して経口免疫療法の有効性が相次いで報告され、話題性を求めるマスコミは、「食べれば治る」という誤解を招くような報道をしている。確かに経口免疫療法は、耐性獲得を誘導する可能性のある治療であるが、現時点では研究段階であり、「食物アレルギー診療の手引き2011 検討委員会」も経口免疫療法を一般診療として推奨していない。その理由は、現行の経口免疫療法によって必ずしも耐性獲得できるわけではなく、また治療経過中に症状が誘発されることも多く、かつ重篤な副反応も起こりうるからである。

逆説的に言えば、食物アレルギーの病因と経口免疫療法の功罪を熟知した医師が、患者さんやその保護者から十分な同意を得て、症状出現時の救急対応に万全を期し、慎重に取り組む態勢が整っているのであれば、従来の治療法で改善の得られない患者さんのためには試みてみてよい治療法とも言える。

本書は、食物アレルギーとそれに対する経口免疫療法について、その基礎と臨床をQ & A方式で、わかりやすく解説した。また後半部分では実際に経口免疫療法を行った症例の経過を紹介しており、臨床家にとってとっつきやすい構成にした。

本書が食物アレルギーで悩む患者さんをこれから診療しようという初学者のみならず、経口免疫療法にも取り組んでみようというアレルギー専門医にも役立てば、監修した筆者にとっても望外の喜びである。

2012年6月

関西医科大学小児科学講座 主任教授

金子一成

はじめに

OIT（経口免疫療法）を、世界で最初に始めた神奈川県立こども医療センターの栗原和幸先生が2010年に上梓された『食べて治す食物アレルギー 特異的経口耐性誘導 (SOTI)』（診断と治療社）がOITについての最初の解説書である。

そして今、食物アレルギーをはじめとするアレルギーについての考え方が大きく変わろうとしている。というよりいろいろな事実からアレルギー疾患の成り立ちや相互関係が明らかになり、治療方法も含めて筆者の頭の中でもかなり整理ができるようになってきた。

しかし、本書にSOTI (specific oral tolerance induction) と名づけなかったのは、この治療法によって食物アレルギーが本当に、真に治癒できたかどうかはあと2～3年、いや5年経過しないと答えが出ないからである。現在、筆者らの治療成績がほぼ100%寛解を維持できているのは、ただ単にdesensitizationに陥ってしまっているだけかもしれない。そういう意味も含めてあえて「経口免疫療法 (oral immunotherapy : OIT)」とした。

本書はQ & A方式をとり、まず第1章で大きく考え方が変わろうとしている食物アレルギーの成り立ち、あるいはアレルギー疾患の成り立ちを過去の成績や文献を参照しながら、筆者の意見も交じえて解説する。そして第2章にOITのより実践的な方法と結果、第3章にOITの現在考えられている機序、第4章に筆者らが今までに経験した200例(急速法は70例)のうち印象に残っている15症例を提示し、一般小児科医師、これからOITに取り組もうとするアレルギー専門医のために、より実践的に解説する。

本書がOITに興味をもちながらも二の足を踏んでいる皆さんの一助になれば幸いである。

2012年6月

関西医科大学小児科学講座
谷内昇一郎

目次

第1章 食物アレルギーの成り立ち

- Q1** 妊娠中の食物除去は有効ですか…………… 2
- Q2** 授乳中の食物除去は有効ですか、
離乳食開始の時期はいつ頃がよいでしょうか…………… 4
- Q3** 母乳から皮膚感作が起こるのでしょうか…………… 6
- Q4** 食物除去は有効でしょうか…………… 9
- Q5** 食物アレルギーは治るのでしょうか…………… 11
- Q6** アレルギーマーチは本当ですか…………… 13
- Q7** 食物依存性運動誘発アナフィラキシーとは
いったいどんなアレルギーですか…………… 16
- Q8** 石鹸から食物アレルギーになったというのは本当ですか…………… 20
- Q9** 低アレルゲンミルクはアレルギー発症の予防に
有効でしょうか…………… 23
- Q10** 新生児のミルクアレルギーとはどんな病気ですか…………… 25
- Q11** アレルギーは遺伝するのでしょうか…………… 28
- Q12** ステロイドは怖くないって本当ですか…………… 31
- Q13** なぜ食物アレルギーは増加しているのでしょうか…………… 35
- Q14** 食物アレルギーに抗アレルギー剤は有効でしょうか…………… 38
- Q15** 食物アレルギーの原因は何でしょうか…………… 40

第2章 経口免疫療法 (OIT) の実際

- Q16** 食物負荷試験の方法となぜ必要かを教えてください…………… 46
- Q17** 経口免疫療法の歴史を教えてください…………… 50
- Q18** 経口免疫療法にはどんなものがあるのでしょうか…………… 52
- Q19** 負荷試験や経口免疫療法中にアレルギー症状が出たときの
対応を教えてください…………… 55
- Q20** 入院での増量方法のポイントを教えてください…………… 59
- Q21** 自宅での維持療法のポイントを教えてください…………… 61
- Q22** 経口免疫療法の成績はどの程度でしょうか…………… 64
- Q23** 経口免疫療法はどこでどのように行われていますか、
成績も教えてください…………… 68
- Q24** 海外での経口免疫療法の成績を教えてください…………… 73
- Q25** 経口免疫療法の適応はどんな患児ですか…………… 76

第3章 経口免疫療法 (OIT) の理論

- Q26** 経口免疫療法の免疫学的作用機序は
抑制性 T 細胞と IgG₄ 抗体のどちらですか…………… 84
- Q27** 耐性が減感作かの見極めはできますか…………… 88
- Q28** 低アレルギー化食品は経口免疫療法に有効でしょうか…………… 90
- Q29** 抗 IgE 抗体薬剤は有効でしょうか…………… 92
- Q30** 抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン受容体拮抗剤併用は
経口免疫療法に有効ですか…………… 95

第4章 症例—こんなに違う対応法

- 症例 1** 急速法を行った重症牛乳アレルギーの8歳男児の例…… 100
- 症例 2** 緩徐法と段階式急速法を施行した
卵と牛乳アレルギーの6歳女児の例…… 104
- 症例 3** 1年間で牛乳の耐性が獲得できた10歳女児の例…… 107
- 症例 4** 自宅維持中にアドレナリン注射を2回必要とした
牛乳アレルギーの7歳女児の例…… 109
- 症例 5** 当初は強い症状がなかったのに突然アナフィラキシーを
発症した9歳男児の例…… 111
- 症例 6** 負荷試験でアナフィラキシーショックを起こしたが、段階
式急速法で卵1個が摂取可能となった11歳女児の例…… 113
- 症例 7** 超微量の閾値でも段階式急速法が有効であった
8歳の卵アレルギー児の例…… 116
- 症例 8** 腹痛が強くて増量が困難だったが段階式急速法が
有効であった9歳の卵アレルギー児の例…… 119
- 症例 9** 18歳で経口免疫療法に挑戦した例…… 122
- 症例 10** 初期閾値は低かったが、比較的増量が容易であった
卵アレルギーの8歳女児の例…… 125
- 症例 11** アナフィラキシーショック歴があるが段階式急速法で
小麦が普通に摂取できるようになった10歳女児の例…… 127
- 症例 12** 頻回のアナフィラキシー歴がありながら1年でケーキが
食べられるようになった小麦アレルギーの5歳女児の例…… 130

症例 13 小麦と牛乳のアレルギーで経口免疫療法を2回施行した 10歳女児の例	133
症例 14 緩徐法で増量できず、段階式急速法で成功した 小麦アレルギーの14歳男子の例	136
症例 15 遅発反応（腹痛）に苦慮した小麦アレルギーの 10歳男児の例	139
おわりに—今後の展望	141

経口免疫療法は現時点では研究段階の治療法であり、一定のリスクを伴います。治療を希望される際には必ず専門の施設に相談し、医師の厳重な管理・指導の下に行ってください。患者様やご家族の方が、個人の判断で経口免疫療法を行うことがないよう、十分にご注意ください。

中山書店

執筆者一覧

監修 金子 一成 関西医科大学小児科学講座

編著 谷内昇一郎 関西医科大学小児科学講座

執筆

下 智比古 関西医科大学小児科学講座

中野 景司 関西医科大学小児科学講座

須藤 京子 関西医科大学小児科学講座

畑埜 泰子 関西医科大学小児科学講座

北尾 哲也 関西医科大学小児科学講座

(執筆順)

Q18

経口免疫療法にはどんなものがあるのでしょうか

A

緩徐経口免疫療法と急速経口免疫療法、段階式急速経口免疫療法があり、それぞれ負荷試験の結果の重症度によって使い分けます。

■ 緩徐経口免疫療法（slow OIT）

slow OIT は、日本で初めて筆者らが開発した方法である。食物負荷試験が保険診療で認可された当時は、一般的に負荷試験の認知度は低かった。それに加えて負荷試験をして、症状が出なかった場合は除去を解除できるが、症状が出た場合は除去を継続する必要がある、できるだけ除去をせず食べたいという患者の切実な願いを聞き、この方法を考えついた。

まず負荷試験で閾値（症状が出現する量）を決定し、その1/4～1/2量を外来で負荷、その後は週に2回以上自宅で同量を負荷し、1～2か月ごとに外来で1.5～2倍に増量〔例えば、玉子焼きで卵1/2～1個、牛乳100～200mL、小麦（うどん）100～200gを摂取〕することを目標とする方法である。最終量（規定量）をどう設定するかは、6歳以下であれば卵1/2個、牛乳100mL、うどん100gあるいはトースト6枚切り1/2枚で、6歳を越えた場合はおおむねその倍量とする。

玉子焼きはよく焼くか焼いた後に10分間蒸す方法をとっている。牛乳の場合はヨーグルトを代わりに用いることがある。小麦はうどんでの増量が原則だが、途中でパンに替えて最終的にはすべての小麦製品を摂取できるようにする。

自宅での負荷回数は週に2～3回を原則とする。もちろん毎日摂取してもかまわないが、連日摂取すると増量スピードや耐性獲得率は上がるものの、誘発症状が出やすく、週末のアレルギー症状の対応に苦慮することもあり、週3回程度とし、週末は摂取しないという方法をとっている。

経過中玉子焼きで卵1/8個を摂取できるようになれば、加熱した卵の加工

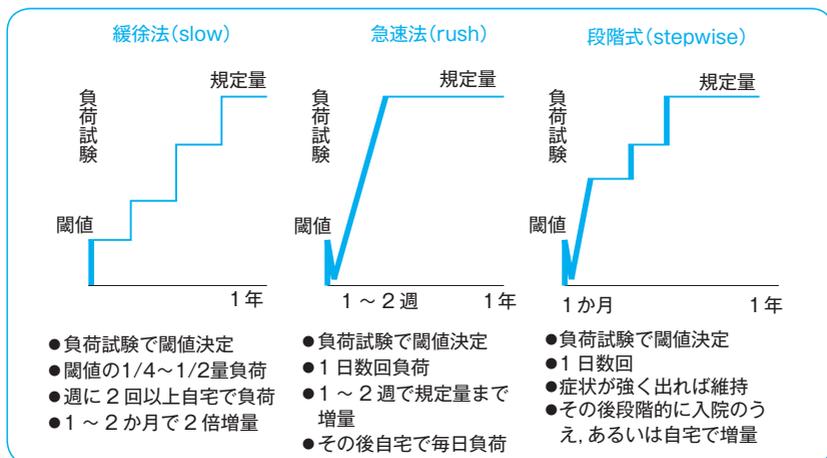


図1 経口免疫療法 (OIT) の種類と方法

品をすべて解除し、週3日玉子焼きを摂取する以外の日に加工品を摂取するように指導している。小麦であればうどんを10g程度摂取できるようになれば、加工品を解除するように指導している。牛乳では牛乳20~50mL程度飲用できれば10mL相当の牛乳が入っている加工品を解除している。このようにして外来での増量が軌道に乗れば、自宅で1か月に1.5倍程度のスピードで少しずつ増量してもほぼ症状は出ないことを確認している。そして卵、小麦の患者の半数以上は規定量を安全に摂取できるようになっている。しかし牛乳に関しての成績は不良で、slow OITは適切とは思えない。

このようにslow OITはきわめて安全で有効性が高いが、たとえ安全な量を確認し、ゆっくり増量しても負荷試験施行時に少量でアナフィラキシー症状が出る患児では、外来負荷時や自宅で維持する場合に誘発症状は必至で、これらの患児には次に述べる急速法や段階式急速法を行うほうが賢明である。

■ 急速経口免疫療法 (rush OIT)

これは花粉やダニの急速減感作療法を、2009年に栗原らが食物アレルギーに応用・開発したもので、数日間で一気に負荷量を増す方法である。まず負荷試験での閾値の1/10量から開始し、1.2~2倍ずつ1日に2~5回増量する(増量方法は施設によって異なり、1回1.2倍や1.5倍または2倍のところがある)。

当然、増量幅を大きくすれば誘発症状が必至であるが、入院期間を短縮できるメリットがある。しかしできるだけ誘発症状の発現を少なくしたほうが患者にとっては恐怖心が小さくなるので、このことは治療を継続するうえで大切である。増量負荷を連日実施し、規定量〔卵 1/2 ～ 1 個の玉子焼き、牛乳 100 ～ 200mL、小麦（うどん）100 ～ 200g〕となったら退院。さらに自宅で週に 3 回以上、その量で負荷を継続する。

急速法はより重症のアレルギー患者には有効であるが、急速に増量すること、自宅で規定量を負荷し続けることで、誘発症状も多い。したがって、自宅での対応を十分理解できるまで教育し、緊急時に医療機関にすぐに搬送できる患者のみにこの方法が推奨される。

■ 段階式急速経口免疫療法（stepwise OIT）

筆者らが 2009 年に提唱した特に牛乳の重症患者に有効な方法で、8 歳の男児の重症牛乳アレルギー児に初めて施行した。この男児は、牛乳を使用した負荷試験での閾値が 0.1mL で喘鳴、蕁麻疹を認めた。われわれは当初、急速法を施行し、1 か月で 100mL まで増量できたが、その後自宅で誘発症状が頻発したため維持が困難となった。そこでこの stepwise OIT に移行して、18 か月で牛乳 210mL が摂取可能となった（第 4 章症例①参照）。rush OIT がきわめて危険で症状が頻発するのは必至であるのに対し、この stepwise OIT では増量時は必ず入院して 1 日 4 回増量するものの、1 回の入院で規定量まで一気に増量しないので、入院時も自宅でも誘発症状が出にくい。

具体的には急速法と同様にまず入院して負荷試験を行い、閾値の 1/10 値から 1 日 4 回、1 回 1.2 倍で増量し、強いアレルギー症状が発現すればその 1 つ前の量で維持に入る。維持に入れば自宅で維持量を連日摂取し、また 2 ～ 3 か月後に入院して増量する。これを繰り返すことで規定量に増量することができる。例えば閾値がきわめて微量で増量が困難な症例では 3 ～ 5 回ほどに分けて入院で増量し、1 ～ 2 年で規定量まで到達する。

基本的にこれらの 3 つの方法を使い分けることですべての食物アレルギーの克服は可能であると筆者らは考えているが、本当に耐性化したかどうかは今後のさらなる検討が必要であろう。（谷内昇一郎）

Q19

負荷試験や経口免疫療法中にアレルギー症状が出たときの対応を教えてください

A

できれば施設ごとに対応マニュアルを作成し、それに従って必要物品を準備し、症状発現時には直ちに治療を開始できるようにしておきましょう。

■ 静脈ルートの確保

負荷試験や経口免疫療法（OIT）施行時は、アレルギー症状が出現することを前提に対処を考える必要がある。負荷試験では必要ないが、OITを行う場合は原則として静脈ルートを確保することが望ましい。しかし、通常OITは数週間にわたるため、患者の苦痛や静脈ルート管理の煩雑さを考えると、必ずしも全例が全期間を通して確保するというわけではない。

当院ではこれまでの経験から、静脈ルートが必要な症例を以下のように設定している。

- 過去にアナフィラキシーショックの既往がある
- 摂取量増加に伴い症状が頻発し始めた

この条件においても、症状の出方をみながら常に要否を検討し、不要であれば静脈ルートは解除するようにしている。

■ 具体的な対処法

まず『食物アレルギー診療ガイドライン』に掲載されている外来治療も含めた一般的なアレルギー症状の対処法を基に作成した当院の対処マニュアルを図1に示す。これは実際に使用しているマニュアルのため商品名をそのまま掲載しているが、施設によって変更する必要があると思われる。

入院の場合アレルギー症状は、負荷をして30分～3時間で出現することが多く、夜間は看護体制のこともあり、最終負荷は15時としている。皮膚症状、消化器症状、呼吸器症状のいずれかが出現あるいは複数だが軽症の場合は、ま

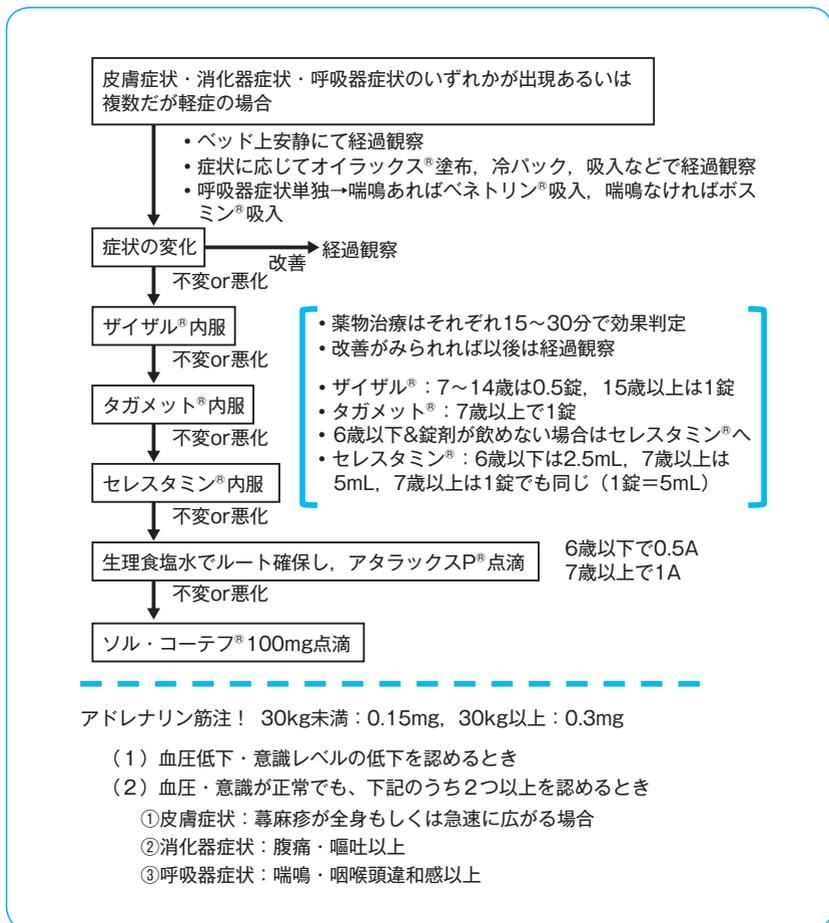


図1 負荷試験・経口免疫療法—アレルギー症状対応マニュアル (関西医科大学の例)

ずはバイタルサインを計測, ベッド上安静とし, 軽度の発疹であれば抗ヒスタミン剤の軟膏, また冷パックなどで経過をみる. 軽い咳であれば経過観察, 連続する咳, あるいは喘鳴があれば β_2 刺激剤の吸入をする. 呼吸器症状で咽喉頭違和感や絞扼感があるときはアドレナリンの吸入をすることがある. 悪心, 軽い嘔吐, 下痢, 腹痛では経過観察をする. 上記症状が不変, もしくは悪化するときはザイザル® (レボセチリジン塩酸塩) を内服, それでも悪化するときは, 特に消化器症状が強いときはタガメット®錠 (シメチジン) を内服させる. 次

にセレスタミン[®]（ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸）を内服させている。また最終的にこれらの薬剤で効果がないときは静脈確保をして、生理食塩水で大量輸液を行い、ソル・コーテフ[®]（ヒドコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）を点滴している。

アドレナリンの筋肉内注射は血圧、意識レベルの低下を認めるときはもちろん躊躇せずに打つ。この場合の血圧の低下は最高血圧が負荷前の30%以下を示す。また臓器症状がSampsonの分類Grade 3（Q16参照）以上で、2つ以上である場合も必ず打つ。もちろん蕁麻疹が全身に急速に広がる場合や、以前にアナフィラキシーショックの既往がある場合も必ず接種する。特に蕁麻疹が全身に広がる場合は、他の臓器症状がなくても、経過中に血圧が低下することが多く、最近では躊躇せずに接種することになっている。

当院の経口免疫療法は、これまでの経験を基に強いアレルギー症状が出ないように工夫しており、決められた増加量で行っている限りは急激かつ強い症状（Sampson分類のGrade 3以上）はほとんど認めない。そのため、当院の対処マニュアルでは初期には静脈ルートは確保せず、経口薬剤を中心としたものとなっているが、当然ながら重症化が予測される状況ではこの限りではない。われわれは常にアドレナリン筋注を念頭において対処にあたっており、症状の急激な進行および前兆を認めた場合は躊躇してはならない。

繰り返しになるが、安全な食物摂取量・増加量を設定しているという前提のマニュアルであることをご留意いただきたい。

■ 薬剤について

①**アドレナリン**：アナフィラキシーの治療に最も有効な薬剤として各国のガイドラインや“Cochrane systemic review”では第一選択とされている。アレルギー症状全般に有用であるが、特に喉頭浮腫や循環状態の悪化時には必須である。一般的には0.1%アドレナリンを0.1mL/kg筋注する。効果が不十分な場合は10～15分後に再投与が可能である。

一般的な副作用としては心室性不整脈、狭心症、心筋梗塞、肺水腫、急激な血圧上昇による頭蓋内出血などがあるが、いずれも循環器系基礎疾患のない児では問題になることはほとんどなく、アナフィラキシーショックの治療を優先

させるべきである。

なお、わが国では2011年9月からアドレナリン自己注射器としてエピペン[®]が薬価収載され、保険適用となった。製剤としては体重30kg未満には0.15mg、30kg以上に0.3mgが用意されている。当院ではほぼ全例に退院時にエピペン[®]を処方している。退院後の経口摂取量はかなり安全なレベルを維持量として設定するので退院後直ちにエピペン[®]が必要となることはほとんどないが、通常的生活環境に戻ることにより一般感染症などによる体調不良をきたした場合は強くアレルギー症状が出現することもあるので、念のため所持してもらっている。

②**ヒスタミンH₁受容体拮抗剤**：IgE依存性の即時型反応において、初期には有効であることが多い。症状の進行を止めるという目的で、内服後の最高血中濃度到達時間(Tmax)が短いものを選択する必要がある。ただし、年齢によっては保険適用外となる薬剤も存在するので注意を要する。

③**ヒスタミンH₂受容体拮抗剤**：ヒスタミンH₂受容体の分布から、本剤は消化器症状に対して用いられることが多く、皮膚症状や呼吸器症状が主な場合は省略されることも多い。ただし日本のアレルギーの診療ではH₂受容体拮抗剤の使用は認められておらず、当院では米国の“Pediatrics”（2003）に掲げられたSampsonのアナフィラキシー対応方法に従い使用している。

④**ステロイドとヒスタミンH₁受容体拮抗剤の配合剤（ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸）**：配合剤であるため守備範囲が広く、剤形もシロップ、粉末、錠剤があり使いやすい。また前述のようにヒスタミン受容体拮抗剤は年齢によって使用しにくい場合があり、そのような際には本剤が便利である。自宅での維持療法においては、保護者による薬剤の選択は難しいため、当院では本剤を維持療法中の症状出現時の第一選択薬としている。

（中野景司）

けいこうめんえきりょうほう
経口免疫療法 Q&A

2012年8月24日 初版第1刷発行 ©

[検印省略]

監修 —— かね こ かずなり
金子一成

編著 —— たにうちしやういちろう
谷内昇一郎

発行者 —— 平田 直

発行所 —— 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14
TEL 03-3813-1100(代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン — 山田浩之

本文イラスト — 佐藤加奈子

装丁 —— さくら工芸社

印刷・製本 — 三報社印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

ISBN 978-4-521-73532-0

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）
は株式会社中山書店が保有します。

JCOPY 〈社出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複写される場合は、そのつど事前に、〈社出版者著作権管理機構

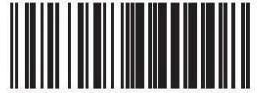
（TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp）の許諾を

得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外（「私的使用のための複製」など）を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。



9784521735320



1923047040008

ISBN978-4-521-73532-0

C3047 ¥4000E

定価(本体4,000円+税)

