

## II. 急速経口免疫療法と葛根湯の併用による食物アレルギー疾患に対する根本的治療法の創出

### —東西医薬学の融合によるトランスレーショナルリサーチ—

富山大学・和漢医薬学総合研究所・消化管生理学分野	教授	門脇	真
(同)	助教	山本	武
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学) 小児科学	教授	足立	雄一
(同)	助教	伊藤	靖典

#### 【研究背景, 目的, 概要】

(研究を実施する背景 (現状, 問題点, 市場ニーズ等) など社会的意義)

わが国における食物アレルギー有症率は、有症率は乳児が5~10%、保育所児が約5%、学童が4.6%とされており、近年さらに増加傾向にあると報告されている[厚労省研究班 食物アレルギーの栄養食事指導の手引き 2017]。食物アレルギーの根本的な治療法は未だ確立しておらず、食物アレルゲン (原因抗原) を除去する除去食療法及び発症した症状を抑制する薬剤による対症療法が行われている。しかし、原因抗原となる食品には卵や牛乳、小麦等といった高栄養の食品が多いことから特に小児では栄養面での偏りによる成長・発達への影響や、誤食による死亡事故の発生等 QOL が著しく低下し、現在の治療法には多くの問題が報告されている。従って、耐性獲得 (根本的治癒) に至る治療法や治療薬の開発が強く望まれている。

現在、一部の専門医施設では、食物アレルギー患者に対し免疫寛容を誘導し耐性獲得 (根本的治癒) の可能性がある新規治療法として原因抗原の経口摂取による経口免疫療法が行なわれており、一部の患者での耐性獲得 (根本的治癒) も報告されている。本研究グループの研究者が所属する本学付属病院小児科でも、食物アレルギー児に対して、倫理委員会の承認を得て、2010年より経口免疫療法を実施している (臨認 22-138「重症食物アレルギー児に対する原因食物を用いた急速経口免疫療法の有用性に関する研究」)。しかし、経口免疫療法は、原因抗原を経口摂取することにより行なわれるため、導入時期にアナフィラキシー等の重篤なアレルギー症状のリスクを完全に回避することは出来ず、アレルギー症状を誘発することが少なくない。また、長期間に渡る治療を必要とするにもかかわらず治療成績は必ずしも高くはなく、安全性及び有効性ともに未解決な問題が多く存在している。従って、経口免疫療法は未だ研究段階の治療法であり、厚生労働科学研究班の2014年の報告[厚労省研究班 食

物アレルギーの手引き 2014]においても「一般診療として推奨しない」とされている。しかし、経口免疫療法は、現状では食物アレルギーに対する唯一の耐性獲得（根本的治癒）に至る可能性がある治療法として期待されているため、多くの様々な基礎研究及び臨床研究が試みられている。しかし、未だ十分な安全かつ治療効果が期待できる経口免疫療法の開発は報告されていない。

経口免疫療法は、主に制御性 T 細胞を誘導して免疫寛容を導くことにより、食物アレルギー疾患を根本的に治癒させる可能性が最も高いと考えられているが、現在臨床で行われている経口免疫療法のプロトコールでは制御性 T 細胞を十分に誘導出来ないこと等により、有効性及び安全性の面で未だ多くの未解決の問題が残されている。従って、現在の経口免疫療法に改良を加えて十分に制御性 T 細胞を安全に誘導することができれば、経口免疫療法を研究段階の治療法から一般的治療法へ発展させることが出来ると考えられる。しかし、現在まで制御性 T 細胞を確実に誘導することが出来る薬剤は報告されていない。これまでに本研究グループは、漢方薬・葛根湯が、主に腸管において制御性 T 細胞を誘導することにより、食物アレルギー病態モデルで有効性を示すことを報告している[Int Arch Allergy Immunol. 169:146-156. 2016]。従って、経口免疫療法に葛根湯の投与を併用することにより、食物アレルギーに対する安全性及び有効性が高い根本的治療法の開発が可能であると考えている。

そこで本研究では、東西医薬学を融合した安全かつ効果的な食物アレルギー疾患の根本的治療法の確立を目指している。すなわち本研究では、経口免疫療法の主な治療機序であると推定されている制御性 T 細胞の誘導作用等により食物アレルギー病態モデルにおいて症状の発症を改善した葛根湯を、免疫寛容を誘導し耐性獲得（根本的治癒）に至る可能性がある経口免疫療法に併用することにより、安全かつ効果的な経口免疫療法を確立し、さらに、その治療機序の詳細を明らかにする。そのために、基礎研究として抗原摂取によりアレルギー症状を呈する食物アレルギー病態モデルマウスに対して経口免疫療法を行い、さらに葛根湯を併用することによる治療効果の亢進とその治療機序を検討する。さらに、臨床研究として食物アレルギー患者に対して急速経口免疫療法を施行し、葛根湯併用の有無による治療効果及び安全性をランダム化比較試験にて評価する。

「経口免疫療法と制御性 T 細胞誘導剤の併用療法」、「経口免疫療法と免疫寛容を誘導する漢方薬の併用療法」というアレルギー疾患に対する治療コンセプトは今まで報告されておらず、本研究はアレルギー治療における対症療法から根本的治療法へのパラダイムシフトを実現するための有用な治療法を提示する独創的な研究となると考えられる。すなわち、本研究は食物アレルギーの安全かつ効果的な根本的治療法の確立に繋がると考えられる。

従って、本研究は、基礎研究から臨床研究へのトランスレーショナルリサーチにより、食物アレルギーに対する葛根湯を併用した安全性及び有効性の高い経口免疫療法を確立すると共にその治療機序の詳細を明らかにすることを目的としている。

和漢医薬学総合研究所消化管生理学分野の研究グループ（門脇真，山本武）は，研究課題「病態モデルを用いた経口免疫療法と葛根湯の併用療法の科学的根拠の解明」を遂行した。その結果，葛根湯の併用は経口免疫療法の治療効果を亢進させ，食物アレルギー病態モデルで有効性を示した。葛根湯と経口免疫療法との併用により腸管でのレチノイン酸の代謝を制御することによって腸管でのレチノイン酸濃度を増加させてレチノイン酸の作用を増強し，腸管粘膜層に制御性 T 細胞を誘導したと考えられる。すなわち，葛根湯と経口免疫療法との併用療法は，腸管粘膜層に制御性 T 細胞を誘導することにより，食物アレルギー病態モデルの腸管粘膜免疫系での Th2 免疫系の過剰亢進を抑制して，食物アレルギー病態モデルで有効性を示したと考えられる。

また，医学部小児科学講座の研究グループ（足立雄一，伊藤靖典）は，和漢医薬学総合研究所消化管生理学分野の研究グループの基礎研究結果を基に，「食物アレルギー児に対する急速経口免疫療法における葛根湯併用のランダム化比較試験による効果の検討」を開始した。具体的な方法としては，重症の食物アレルギー児に対して，入院した上で，誘発される原因食物を摂取させることで徐々に症状が出にくくなる状態（減感作状態）を誘導し，その後自宅でその量を維持し耐性獲得（根本的治癒）させるという治療であった。しかしながら，2017 年 11 月の神奈川こども医療センターでの経口免疫療法中の児のアナフィラキシーショックによる低酸素脳症の発症という重篤な有害事象により，危険性や社会的世論の影響を配慮した計画の変更が必要となった。そこで，より安全性の高い臨床研究に変更し，負荷試験の閾値，誘発された症状の重症度から，摂取しても症状が誘発されない安全な量を設定し，摂取させることとした。そして，臨床試験対象者を，葛根湯の無作為化を行い，6 ヶ月間安全な量での摂取を継続しながら，葛根湯を併用するグループと併用しないグループの 2 群間で，6 ヶ月後の食物負荷試験での摂取できる閾値の変化を主要評価項目とする臨床試験に変更し，富山大学倫理委員会にて承認を受け，臨床試験を開始した（臨 29-77 食物アレルギー児の食事指導における葛根湯併用の耐性獲得誘導効果の検討 —ランダム化比較試験—）。

以上により，世界に先駆けて作製する経口免疫療法モデルを用いた基礎研究とそのトランスレーショナルリサーチである臨床研究を行うことにより，経験的な治療法の探索ではなく，科学的根拠が明らかで，安全性と有効性を兼ね備えた新規根本的治療法を創出することが可能であると考えられる。このように，西洋医薬学（経口免疫療法）と東洋医薬学（葛根湯）のそれぞれの利点を生かして問題点を補完的に解決することにより，食物アレルギー疾患を安全かつ効率的に根治に導くことが出来るようになる。また，経口免疫療法と免疫寛容を誘導する漢方薬の併用療法の治療機序を明らかにすることにより，他のアレルギー疾患や自己免疫疾患の治療に対しても，漢方薬のドラッグ・リポジショニングによる新たな治療戦略，創薬戦略を提示できると考える。

このような東西医薬学が融合した新規根本的治療法を開発し発信していくことは、薬の富山・和漢薬の富山としての特徴をさらに発展させることが出来ると考える。

## Ⅱ-1 病態モデルを用いた経口免疫療法と 葛根湯の併用療法の科学的根拠の解明

富山大学・和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野 教授 門 脇 真  
(同) 助 教 山 本 武

### 【研究の背景と目的】

食物アレルギーとは、原因食物を摂取した後に免疫学的機序を介して蕁麻疹や下痢などの生体にとって不利益な症状が惹起される現象である。現在、食物アレルギーは小児を中心に増加傾向にあるが、その治療には根本的な治療方法が存在しておらず、除去食療法のような消極的な治療法が行われている。しかし、食物抗原の不慮の摂取により死亡事故も報告されており、除去食療法よりも積極的な耐性獲得（根本的治癒）に繋がる治療法の開発が望まれている。

近年、経口免疫療法は食物アレルギーを根本的治癒に導く新たな治療法であると考えられるようになり、経口免疫療法を実施した患者の一部において根本的治癒が誘導されたことが報告されている。しかし、重篤な副作用や必ずしも高くない治療成績、原因抗原による耐性獲得効率の差、治療機序が十分に解明されていないこと等により、未だ研究段階の治療法とされている。従って、治療効果の向上や副作用の軽減などの問題の改善につながる経口免疫療法を確立するためにも、臨床を反映する有用な病態モデルを用いた経口免疫療法の検討が必要である。

我々は、これまでにヒトと同様に抗原摂取により症状を発症する食物アレルギー病態モデルマウス（FA マウス）を用い漢方薬のスクリーニングを行い、葛根湯が食物アレルギーの発症を予防的に抑制することを明らかにしている[Int Arch Allergy Immunol.148:175-85.2009]。さらに、そのひとつの作用機序が、腸管粘膜への制御性 T 細胞の誘導であることを明らかにしている[Int Arch Allergy Immunol.169:146-56. 2016]。

そこで本研究では、この食物抗原摂取によってアレルギー性消化器症状を発症する食物アレルギー病態モデルを用いて、ヒトの病態と類似した実験的食物アレルギー経口免疫療法モデルを確立し病態解析を行うとともに、経口免疫療法に葛根湯を併用した併用療法の治療効果の検討とその機序の検討を行った。

### 【方法】

動物実験

BALB/c マウスを使用し、国立大学法人富山大学動物実験取扱規則に基づき、動物実験委員会の承認のもと動物倫理に配慮して動物実験を行った。

### 食物アレルギー病態モデルの作製と経口免疫療法および葛根湯併用療法

5 週齢の BALB/c マウスに鶏卵白アルブミン (OVA) 100  $\mu$ g と水酸化アルミニウム 2 mg を混合し、2 週間間隔で 2 回腹腔内に投与した。2 回目の腹腔内投与の 2 週間後から粗精製 OVA 粉末 50 mg を水で懸濁し 1 日おきに計 6 回経口投与し食物アレルギー病態モデルを作製した。その後、消化器症状を発症したマウスに対して経口免疫療法を行った (OIT 群)。経口免疫療法には加熱処理した OVA を 1 日 1 回、0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 18 mg, 20 mg (/日) と段階的に投与量を増加した。経口免疫療法に葛根湯を併用した群 (OIT+kakkonto 群) では OVA 投与の 1 時間前に葛根湯 (500 mg/kg) を投与した。経口免疫療法による治療後に粗精製 OVA を経口投与し、1 時間後にアレルギー症状を糞便の状態により評価し、形を成さない便を呈するマウスを発症とした。症状評価後にマウスの臓器や組織を採取し解析を行った。

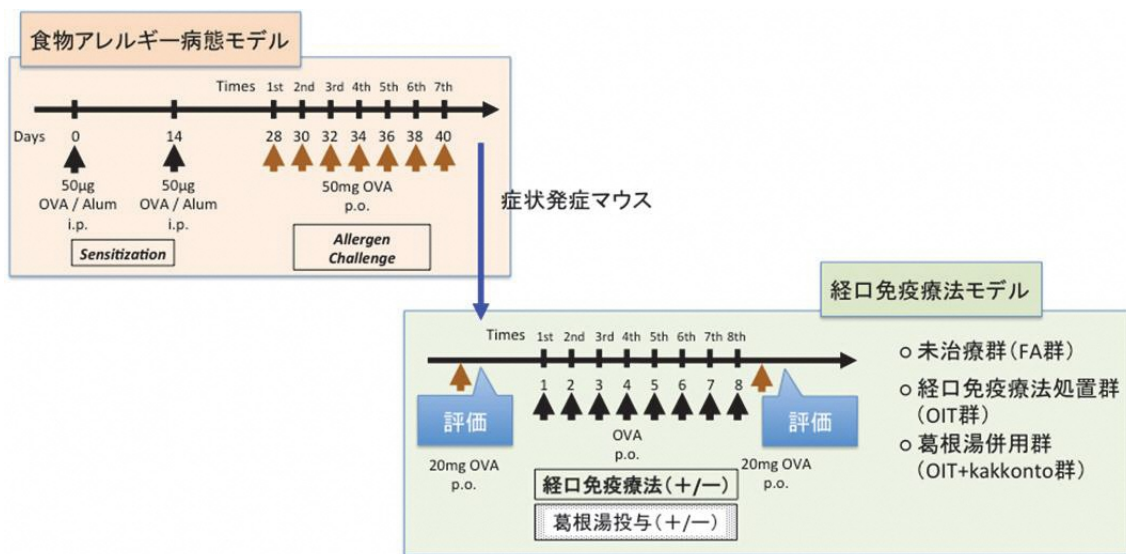


図1. モデル作製

食物アレルギー病態モデルと経口免疫療法モデルの作製のプロトコルを示す。未治療群 (FA 群)、経口免疫療法処置群 (OIT 群)、経口免疫療法と葛根湯と併用処置群 (OIT+kakkont 群) の治療群を作製した。

### 遺伝子発現解析

マウス近位結腸から RNA を抽出し、Genechip Mouse 1.0 ST array (Affymetrix) を使用して網羅的遺伝子発現解析を行った。GeneChip Analysis Suite Software (Affymetrix) により遺伝子発現量を数値化し、Gene Spring (Silicon Genetics) および IPA (Ingenuity Systems) を用いて群間での発現パターンの差を解析した。さらに、詳細な遺伝子発現の検討を、Thermal Cycler Dice Real Time System を使用し特異的

なプライマーセットを用いて realtime PCR により行った。解析は GAPDH の発現量で補正し比で示した。

#### 細胞の単離（大腸粘膜固有層細胞，腸間膜リンパ節細胞，末梢血細胞）

摘出した大腸を EDTA 処置し粘膜上皮細胞層を除去した後，酵素処理により単離細胞を分取した。さらに，Percoll (Sigma) を用いた密度勾配法により細胞精製を行い，腸管粘膜固有層単核細胞を得た。腸間膜リンパ節を摘出し細断後，70  $\mu$ m cell strainer に通して単離細胞を得た。血液は Pancoll (PAN Biotech) を用いた密度勾配法を行い，細胞を単離した。これら単離細胞を Staining Buffer Set (eBioscience) を用いて固定と透過処理を行い，PE 標識抗マウス CD4 抗体 (clone RM4-5; BD Biosciences) と APC 標識抗マウス/ラット Foxp3 抗体 (clone FJK-16s; eBioscience) により染色し，フローサイトメーターFACS CantoII (BD Biosciences) を使用して，制御性 T 細胞の割合を測定した。

#### 統計学的解析

データは平均値 $\pm$ 標準誤差で示した。統計学的有意差は Mann-Whitney 検定または Bonferroni/Dunn 型多重比較検定に準じて行い，P 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。

### 【結果と考察】

消化器症状を発症する FA マウスを作製し，食物抗原として OVA の投与によりアレルギー性消化器症状を発症するマウスに対して，OVA の漸増投与による経口免疫療法を行い，その治療効果を検討した（図 2）。未治療群（FA 群）では，OVA 投与により 89.1% のマウスが症状を発症したが，経口免疫療法処置群（OIT 群）では 55.7% のマウスが症状を発症し，FA 群と比較して有意に症状発症率が低下し，食物アレルギーに対する治療効果が認められた。経口免疫療法と葛根湯と併用処置群（OIT+kakkont 群）では症状発症率は FA 群および OIT 群と比較して有意に低下し，OIT 群と比較して治療効果が高かった。一方，葛根湯のみの投与（経口免疫療法処置なし）では，アレルギー性消化器症状を改善することが出来なかつ

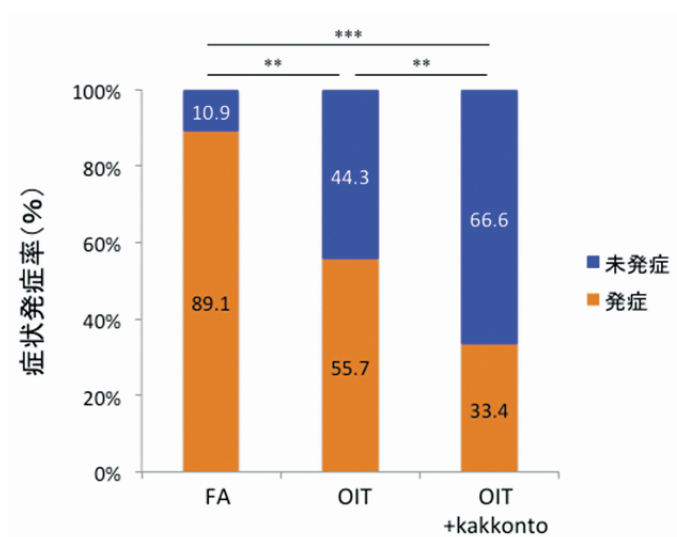


図 2. アレルギー症状発症率

未治療群（FA 群）、経口免疫療法群（OIT 群）、葛根湯併用療法群（OIT+kakkonto 群）のアレルギー症状の発症率を示す。n=46-48、\*\*  $P < 0.01$ 、\*\*\*  $P < 0.001$

たことから、葛根湯が経口免疫療法による治療効果を増強したことが示唆された。

食物アレルギーの病態形成や発症には、全身免疫系よりも腸管粘膜免疫系の関与が明らかにされており[Science. 307:1920-5. 2005]、我々も FA マウスの発症には腸管粘膜免疫系が重要な役割を果たすことを明らかにしている[Int Arch Allergy Immunol.148:175-85.2009]。そこで、経口免疫療法や葛根湯の併用療法による治療機序を明らかにするために、経口免疫療法と葛根湯併用療法による腸管粘膜免疫系への効果を検討した。はじめに、各群のマウス近位結腸から抽出した RNA を用いて網羅的遺伝子発現解析を行った。Th2 型応答関連遺伝子群の発現量の比較により、Th2 型応答関連遺伝子群に含まれる多くの遺伝子の発現量が FA 群では上昇し、OIT 群で低下し、OIT+kakkonto 群ではさらに低下した(図 3A)。そこで次に、変化が検出された Th2 型サイトカイン関連遺伝子発現を realtime PCR により詳細に定量した。Th2 型サイトカイン IL-4、IL-5 および IL-13 の mRNA 発現は、OIT 群で低下し OIT+kakkonto 群でさらに有意に低下した。また、Th2 細胞のマスター転写因子 GATA3 の mRNA 発現も同様に、OIT 群で低下し OIT+kakkonto 群でさらに有意に低下した(図 3B)。従って、経口免疫療法

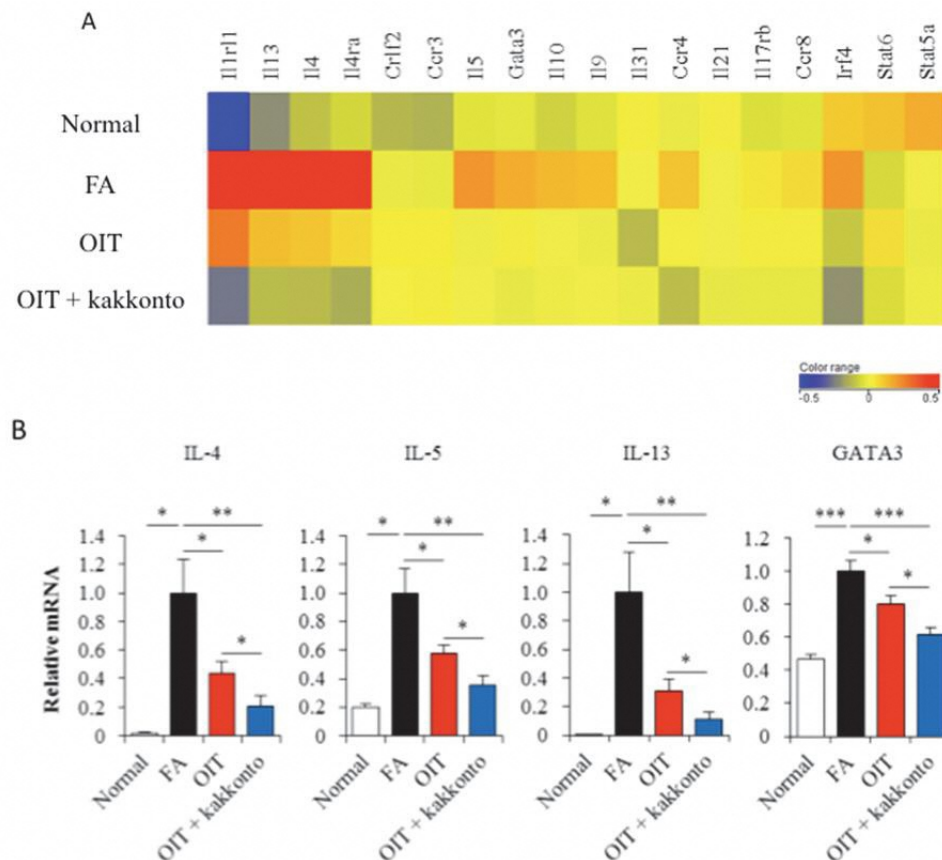


図 3. 腸管粘膜免疫系への効果

正常マウス群 (Normal 群)、未治療群 (FA 群)、経口免疫療法群 (OIT 群)、葛根湯併用療法群 (OIT+kakkonto 群) の食物アレルギーの発症およびその治療に伴う腸管粘膜免疫系の変化を示す。Genechip による網羅的遺伝子発現解析の結果を示す(A)。Realtime PCR による Th2 免疫応答関連遺伝子の発現解析の結果を示す(B)。n=5-14、\*  $P<0.05$ 、\*\*  $P<0.01$ 、\*\*\*  $P<0.001$



は FA マウスの腸管粘膜免疫系で過剰亢進した Th2 型免疫応答を抑制して治療効果を示し、さらに葛根湯との併用療法では、より強く Th2 型免疫応答を抑制して経口免疫療法を上回る治療効果を発揮したと考える。

これまでに、経口免疫療法のひとつの治療機序として、免疫系を抑制的に制御する制御性 T 細胞の末梢血での増加が報告されている[J Allergy Clin Immunol. 124: 292-300. 2009]。我々も、これまでに葛根湯が腸管粘膜固有層に制御性 T 細胞を増加させ、食物アレルギーの発症を抑制することを報告している[Int Arch Allergy Immunol.169:146-56. 2016]。そこで、経口免疫療法と葛根湯併用による治療効果の亢進に制御性 T 細胞が関与するか検討するために、末梢血中、腸間膜リンパ節、および腸管粘膜層における制御性 T 細胞の割合を測定した。その結果、腸管粘膜固有層の細胞中の制御性 T 細胞 (CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>細胞) が OIT+kakkonto 群で有意に増加していることを明らかにした (図 4)。従って、葛根湯の併用による腸管での制御性 T 細胞の増加が、腸管粘膜免疫系の Th2 型免疫応答を抑制し治療効果を増加させたことが示唆された。

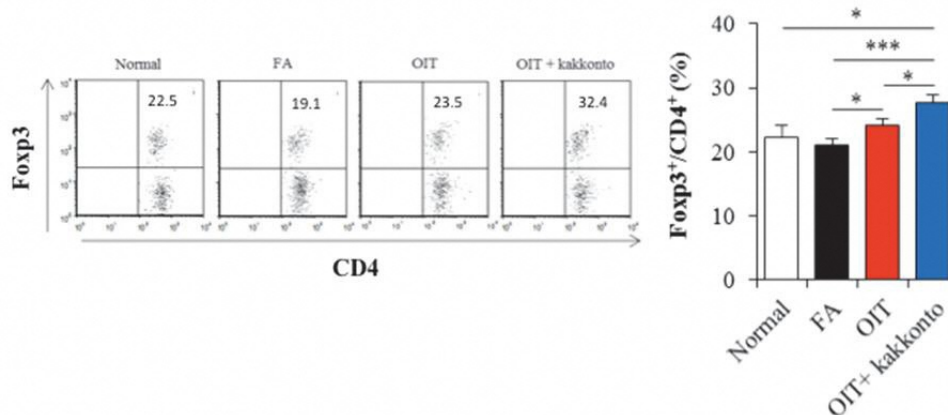


図 4. 腸管粘膜層細胞における制御性 T 細胞の割合

正常マウス群 (Normal 群)、未治療群 (FA 群)、経口免疫療法群 (OIT 群)、葛根湯併用療法群 (OIT+kakkonto 群) のフローサイトメトリーによる腸管粘膜層細胞の制御性 T 細胞 (CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>細胞) の割合の解析結果を示す。n=6-20、\* P<0.05、\*\*\* P<0.001

これまでに制御性 T 細胞の分化誘導にはレチノイン酸が重要であることが報告されている[Annu Rev Immunol. 34: 369-94. 2016]。そこで、マウス近位結腸を用いて、網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、レチノイン酸の産生や代謝に関連する遺伝子の発現がレチノイン酸の作用を増強する様に変化をしていたので、レチノイン酸の産生や代謝に特に重要な CYP26B1 (レチノイン酸分解酵素) と ALDH1A1 (レチノイン酸合成酵素) の遺伝子発現の変化を realtime PCR により測定した (図 5)。その結果、CYP26B1 mRNA 発現量が、OIT+kakkonto 群で有意に減少し、ALDH1A1 mRNA 発現量が増加傾向を示した。従って、経口免疫療法と葛根湯との併用療法により腸管でのレチノイン酸量が増加することが示唆され、これにより制御性 T 細胞が増加したと考えられる。

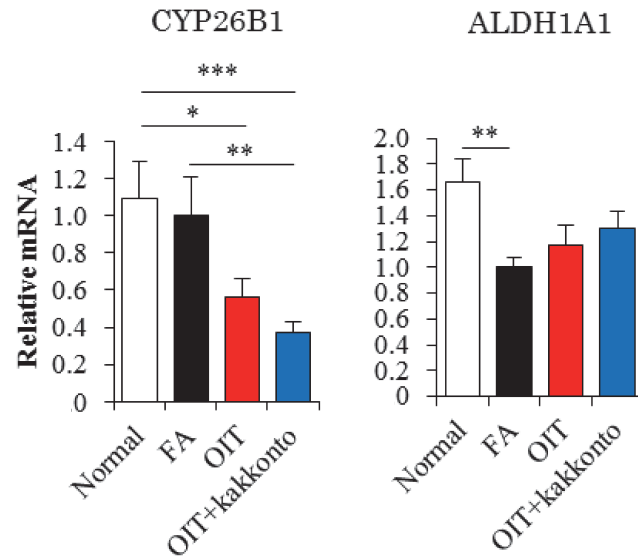


図 5. 腸管のレチノイン酸代謝関連遺伝子の発現変化

正常マウス群 (Normal 群)、未治療群 (FA 群)、経口免疫療法群 (OIT 群)、葛根湯併用療法群 (OIT+kakkonto 群) の Realtime PCR による CYP26B1 (レチノイン酸分解酵素) と ALDH1A1 (レチノイン酸合成酵素) の遺伝子発現の解析の結果を示す。n=5-14、\*  $P < 0.05$ 、\*\*  $P < 0.01$ 、\*\*\*  $P < 0.001$

## 【まとめ】

葛根湯の併用は経口免疫療法の治療効果を亢進させ、食物アレルギー病態モデルで有効性を示した。葛根湯と経口免疫療法との併用により腸管でのレチノイン酸の代謝を制御することによって腸管でのレチノイン酸濃度を増加させてレチノイン酸の作用を増強し、腸管粘膜層に制御性 T 細胞を誘導したと考えられる。すなわち、葛根湯と経口免疫療法との併用療法は、腸管粘膜層に制御性 T 細胞を誘導することにより、食物アレルギー病態モデルの腸管粘膜免疫系での Th2 免疫系の過剰亢進を抑制して、食物アレルギー病態モデルで有効性を示したと考えられる。

## Ⅱ-2 食物アレルギー児に対する急速経口免疫療法における 葛根湯併用のランダム化比較試験による効果の検討

富山大学・大学院医学薬学研究部（医学） 小児科学 教授 足立 雄 一  
（同） 助教 伊藤 靖 典

### 【研究の背景と目的】

近年、食物アレルギーに罹患する小児の数は増加傾向にある。食物アレルギー診療ガイドライン 2016 では、食物アレルギーの管理・治療としては、必要最小限度の原因食物の除去を行い、自然な耐性獲得（寛解）を待つのが主たる方針である。近年では、食物負荷試験が普及し、負荷試験の結果を踏まえた食事指導をおこなうことで、耐性獲得誘導を目指しているが、摂取可能（耐性獲得）となる児もいる中で、耐性獲得できない児も存在する。また、安全な量での摂取を指導しても時にアレルギー症状を生じることもあり、必要最低限の食事摂取の有効性・安全性については未解決な問題が多く存在している。

自然耐性誘導を獲得できない場合、近年経口的な減感作療法（経口免疫療法）が専門施設にて施行され、その有効性が報告されている。しかしながら、経口免疫療法は症状誘発閾値を超えた量の食品を摂取させるため、常にアナフィラキシーのリスクがあり、必ずしも安全な治療法ではない。一方で、食物負荷試験によって症状が誘発される閾値を評価し、それ以下の安全な量で摂取させることは、より安全に経口的な免疫寛容を誘導させる可能性がある。経口的免疫寛容の病理学的・免疫学的メカニズムについても、明らかになっていない点が多いが、好塩基球・マスト細胞の不活性化、抗原特異的 IgG4 による抗原特異的 IgE の結合のブロックなどが報告されている。また抗原特異的な制御性 T 細胞が誘導され、免疫寛容に関与していることが明らかとなってきた。免疫寛容を適正に誘導することができれば、将来の耐性獲得（根本的治癒）を期待できる。漢方薬は複数の治療標的に作用することによって、生体の三大調節機構（神経系、免疫系、内分泌系）の病的なバランスの偏りを改善することを目的にしている方剤が多く、アレルギー疾患のような多因子性疾患の治療に対する多成分系である漢方薬の基礎的及び臨床的有効性が示されている。実際にアレルギー性鼻炎に対する小青竜湯や葛根湯加川芎辛夷、アトピー性皮膚炎に対する温清飲、喘息に対する小青竜湯や麦門冬湯など、臨床科学的に多くの有効症例が報告されている。葛根湯は、感冒症状で使用される代表的な漢方薬であるが、じんましんにも保険適用があり、抗アレルギー効果も知られている。共同研究者の和漢医薬学総合研究所の山本、門脇らにより、マウス食物アレルギー病態モデルにおける葛根湯の食物アレルギー

ギーの発症抑制効果が報告され、食物アレルギー患者に対して、耐性獲得誘導を促す補助的治療手段となりえる可能性が示され、本研究ではヒトの食物アレルギー児に対して葛根湯を併用することで耐性獲得誘導への効果・安全性をランダム化比較試験にて評価することを目的として、研究を立案した。

## 【研究の意義】

葛根湯の併用による重症食物アレルギー患者への食事指導を施行することの安全性、有効性が立証されれば、これまで食物アレルギーで自然耐性化の見込めないような患者に対しても、積極的な食事指導を検討することができ、患者のQOLの向上が期待できると考える。

## 【現在の進捗状況】

### ①食物アレルギー児に対する経口免疫療法による重篤な後遺症を発症した事例を受けての世論・学会での注意喚起による研究への影響

まず、最初にこの研究を立案し、申請した後に、食物アレルギーの経口免疫療法において社会的な大きな問題が生じたため、研究計画の変更が必要になった。当初、重症な食物アレルギー児を対象に、入院での急速経口免疫療法を計画していた。当大学でも経口免疫療法を5年前より臨床承認を得た上で実施してきた。

具体的な方法としては、重症の食物アレルギー児に対して、入院した上で、誘発される原因食物を摂取させることで徐々に症状が出にくくなる状態（減感作状態）を誘導し、その後自宅でその量を維持し耐性獲得（根本的治癒）させるという治療であった。この場合、原因食品について誘発される量を超えて原因食品を摂取させる必要があるため、入院の上、医師が立ち会いのもと十分に安全性に配慮し施行してきた。本施設では生命の危機を有するような重篤な症状は認めなかったが、誘発症状は認めることが多くあった。当初はこの治療に葛根湯を併用することで、重篤な副反応の抑制効果を期待して評価する計画を立案していた。

しかしながら、2017年11月14日に神奈川こども医療センターにおいて、経口免疫療法中の児が自宅でアナフィラキシーショックを生じ、低酸素脳症という重篤な有害事象を生じたことがテレビやインターネット、新聞で報道された。その後、11月20日に日本小児アレルギー学会から全国において経口免疫療法に関連した重篤な副反応が少なからず存在することが報告された。

その為、当初立案していた入院しての急速経口免疫療法での臨床試験について、危険性や社会的世論の影響を配慮し立案の変更が必要となった。

### ②安全性を踏まえた臨床研究の立案・大学での倫理承認

上記を踏まえて、より安全性の高い臨床研究に変更した。

- ・食物アレルギー児に対して食物負荷試験を施行し、誘発症状が認められた量を「閾値」と判定する。
- ・負荷試験の閾値、誘発された症状の重症度から、摂取しても症状が誘発されない安全な量を設定し、摂取させることとした。これは、通常食物アレルギーの診療でおこなわれる「必要最小限の除去」である。

上記指導によって自宅で安全に摂取可能である児を臨床試験対象者とし、葛根湯の無作為化を行い、6ヶ月間安全な量での摂取を継続しながら、葛根湯を併用するグループと併用しないグループの2群間で、6ヶ月後の食物負荷試験での摂取できる閾値の変化を主要評価項目とする臨床試験に変更した。

そして、2017年11月27日富山大学倫理委員会にて承認を受け、臨床試験を開始し（臨29-77食物アレルギー児の食事指導における葛根湯併用の耐性獲得誘導効果の検討—ランダム化比較試験—）、UMIN（大学病院医療情報ネットワーク研究センター）にも臨床試験登録を完了した（UMIN000030175）。さらに、介入試験のため、医療保険に加入した（医療保険費は本研究費を使用）。また、葛根湯は保険適用外使用となるため、葛根湯に関連する費用は、本研究費より拠出した。

本研究の主要評価項目は、

- ・6ヶ月間の誘発症状の有無
- ・6ヶ月後の負荷試験の閾値の変化
- ・葛根湯の副反応の評価（肝機能障害など）

とした。

また、副次的評価項目として

- ・血液検査（特異的IgE抗体、IgG4抗体、サイトカイン、リンパ球サブセットなど）
- ・プリックテスト膨疹径
- ・葛根湯の内服コンプライアンス

を設定した。

臨床的な葛根湯の効果を検討するとともに、免疫学的な効果を検証するために試験開始時と終了時の血液を採取・保存し、リンパ球のサブセット解析や血清中の免疫物質の測定を行う準備を整えた。

## 【今後の予定】

臨床試験登録は60症例（葛根湯内服症例30症例、非内服症例30症例）とした。2018年1月15日現在3症例を登録し、すでに臨床試験を開始している。月1-5症例程度を登録し、今後1-2年間で症例を蓄積し、臨床試験を遂行する予定である。