



Factors associated with outcome of egg allergy 1 year after oral food challenge: A good baseline quality of life may be beneficial

濱田, 佳奈

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8874号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490099>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

Factors associated with outcome of egg allergy 1 year after oral food
challenge: A good baseline quality of life may be beneficial

食物経口負荷試験 1 年後の鶏卵アレルギーの転帰に関連する因子：
ベースの QOL が良好であることは有益かもしれない

濱田佳奈、長尾みづほ、今給黎亮、古屋かな恵、水野友美、佐藤泰憲、松永真由美、
山田慎吾、野上和剛、星みゆき、小堀大河、貝沼圭吾、飯島一誠、藤澤隆夫

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児科学
(指導教官：野津寛大教授)

Kana Hamada
濱田 佳奈

【背景】

食物アレルギーの発症率は世界的にも増加している。一般的に食物アレルギーの児の管理は除去および誤食に対する対応がメインとなる。食物アレルギー自体は予後の良い疾患であるため、成長とともに寛解する可能性が高い。近年、加熱した鶏卵や牛乳を摂取することでアレルギーの寛解が早まる可能性が示唆されている。アレルゲンの部分摂取は生活の質（Quality of Life：QoL）の改善と栄養状態の改善に有用であり、日本の食物アレルギーガイドラインでも食物経口負荷試験（Oral food challenge：OFC）の結果に基づいた安全量の食事指導を推奨している。

食物アレルギーは寛解が得られることは多いが、一部症状が残存する。アナフィラキシー歴がある、気管支喘息などのアレルギー併存症がある、少量のアレルゲンでの症状出現歴がある、特異的 IgE 抗体価が高いなどがあれば寛解しづらい。加えて不安の強い保護者の場合、OFC が陰性でも自宅での摂取が進まないことがある。

今回、IQ-FA（Impact of QoL on Food Allergy）研究の一部として、小児の食物アレルギー、その中でも鶏卵アレルギーの自然経過に関連する因子を、特に QoL に焦点を当てて検討した。

【方法】

OFC から 1 年後の鶏卵アレルギーの転帰に関連する因子を同定するために、前向き観察研究を実施した。

QoL が OFC に与える影響を調べるために、国立病院機構三重病院で 13 歳未満の小児を対象とした IQ-FA という研究の一部として行った。今回の研究では、IQ-FA の中で鶏卵アレルギーに対して安全摂取量を決定するために鶏卵 OFC を行った 72 か月未満の小児を登録した。

OFC は日本の食物アレルギーガイドラインに基づいて行われた。負荷試験量は過去の摂取量、特異的 IgE 抗体価、年齢、アレルギー併存症、保護者の希望なども考慮し決定した。OFC の結果に応じて栄養指導もしくは除去の指導を行った。

また、OFC 時保護者に食物アレルギー QoL 調査票（日本語版 FAQLQ-PF）に回答してもらい、参加者の QoL を評価した。FAQLQ-PF は総点および emotional impact（EI）、food anxiety（FA）、social dietary limitations（SDL）の 3 つの要素から構成され、それぞれの質問に 1（全くない）-7（非常にあてはまる）のスコアで答えることで点数化する。点数が高いほど QoL が悪い評価となる。

OFC を行った 1 年後に、各参加者が日常生活で安全に摂取できている鶏卵の量をアンケートで調査した。1 年間で摂取量が増加した群を Successful 群（S 群）、増加しなかった群を Unsuccessful 群（U 群）とした。

統計学的には 2 群間の比較には χ^2 乗検定、Fisher 検定、および Mann-Whitney U 検定を行った。鶏卵摂取量の増加に関連する因子を同定するために、多変量ロジスティック回帰

分析を行った。P 値<0.05 を有意とみなした。

【結果】

316 人の食物アレルギー患者が IQ-FA 研究に登録され、今回の研究には 128 人の参加者が登録された。1 名は OFC の時点で加熱卵の寛解が確認できていたため除外した。残りの 127 人に OFC1 年後アンケートへの回答を依頼したところ、93 人 (73.2%) の参加者より回答が得られた。57 人が S 群、36 人が U 群に分類された。(Figure1)

Figure2 は S 群と U 群の鶏卵摂取量を登録時と 1 年後で比較した。S 群は有意に摂取量が増加していた。1 年間で鶏卵による誘発症状を認めたのは S 群で 19 人 (33%)、U 群で 17 人 (47%) であり、有意差はなかった。

Table1 は OFC 時点での患者の臨床上的特徴を示した。年齢の中央値は 24 か月、男児の方が多い結果となった。アレルギー併存症、両親のアレルギー疾患などを持つ人も多かった。約 1/4 は何らかの食品でアナフィラキシーを経験したことがあり、複数の食品を除去している患者も多かった。

2 群を比較すると、U 群の方が年齢が高く、アトピー性皮膚炎、気管支喘息の割合が高かった。卵白およびオボムコイド特異的 IgE 抗体価は U 群の方が高かった。

FAQLQ-PF を 2 群間で比較すると、総点、EI、FA、SDL すべての項目について U 群の方が S 群よりも有意にスコアが高い結果となった。OFC 1 年後に回収できた FAQLQ-PF は S 群 33 人、U 群 15 人の計 48 人であった。その 2 群間で OFC 時と 1 年後の FAQLQ-PF を比較すると、U 群は有意差がなかったが、S 群は総点および SDL が有意に改善した。

多変量ロジスティック回帰分析を行い、良好な転帰を予測する因子を同定した。年齢、卵白特異的 IgE 抗体価、OFC の結果、OFC 時点での食物除去数、アナフィラキシーの既往、両親のアレルギー歴、気管支喘息の併存、アトピー性皮膚炎の併存、FAQLQ-PF の総点を因子として使用した。分析の結果、QoL が良好であること (FAQLQ-PF 総点<3.8)、気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の併存がないことが良好な転帰を予測する因子として同定された。(Table3)

【Discussion】

今回の研究では、鶏卵アレルギーの臨床経過に関連する因子を調査し、特に疾患特異的 QoL に焦点を当てて評価した。OFC を行い閾値を確認するとともに、QoL を評価し 1 年後の摂取量との関連を調査したところ、1 年後に鶏卵摂取量が増加しているかどうかに関して、QoL が良いことが独立した因子であるとの結果となった。

私たちは‘food allergy’および‘natural history’という単語で 1963 年 1 月から 2020 年 4 月までに発表された英語の原著論文を PubMed で検索した。この検索で合計 358 件の文献がヒットし、タイトル、抄録から即時型アレルギーの予後と関連のない文献を除外したところ、32 の文献が最終的に残った。この文献を参考にすると、皮膚プリックテストの反応、全身

性の食物誘発症状が出現、アナフィラキシーの既往、気管支喘息及びアトピー性皮膚炎の併存、アレルギー疾患の家族歴、複数感作があることなどが予後不良因子として報告があった。QoL に関しては OFC を行うことで結果にかかわらず QoL が改善するとの過去の報告はあるものの予後に関連した報告はなく、本研究は、疾患特異的 QoL が食物アレルギーの自然史に影響を及ぼす可能性のある因子であることを明らかにした最初の研究であると考えられた。

食物アレルギーはアレルゲンを避けるための行動、食事に関連する一般的な社会活動に対する制限が必要となり、アナフィラキシーに対する不安も付きまとうため、本人およびその保護者にとって大きな負担となる疾患である。実際、食物アレルギーを持つ児の保護者は健常児の保護者よりも QoL が低いこと、食物アレルギーを持つ小児の健康関連 QoL は 1 型糖尿病の児よりも低いことが報告されている。

実際過去の報告でも OFC 前後の児の栄養習慣を母の不安と関連付けて評価した報告があるが、OFC 前の母親の不安と OFC 後の児の栄養習慣の変化度との間に負の相関関係が示された。この報告では、母親の食に対する肯定的な姿勢が、OFC 後の食の再導入を促進し、新しい食物を味わうことへの子ども自身の関心を高め、栄養習慣の好ましい変化につながった可能性を述べている。今回の結果も同様に、保護者の疾患特異的 QoL がよいことが同様の理論で鶏卵摂取量の増加につながった可能性が示唆される。低用量の OFC 陰性後にアレルゲン食品の少量摂取を継続することで閾値の上昇が報告されていることから、初期の QoL が良好であれば、アレルギーの寛解が促進される可能性がある。

また、S 群の QoL は OFC1 年後に改善したが U 群の QoL は横ばいもしくは悪化した。食物アレルギー患者の QoL は年長児で悪化することが報告されているが、食物回避の期間が長いこと、食物にかかわる社会的活動が増加することなどが要素としてあると考えられる。逆に負荷試験陰性であること、経口免疫療法は QoL の改善と関連しており、今回の研究の結果と一致している。

今回の研究ではいくつかの制限がある。1 点目は 1 年後の鶏卵摂取量が OFC ではなくアンケートで調べていることである。これにより摂取量を過大評価/過小評価していることはあるかもしれないが、臨床的な食生活はアンケートの方が反映している可能性もある。2 点目はサンプルサイズが小さかったため予後因子を規定する統計学的検出力は高くなかったことである。3 点目は経口負荷試験 1 年後の鶏卵摂取量増加は確認できたが、寛解を確認したわけではないこと、4 点目は保護者の社会学的背景や学歴などの調査を行っていないことである。

【結論】

鶏卵アレルギー患者は摂取量が増加した群では有意に疾患特異的 QoL が高かった。疾患特異的 QoL は食物アレルギーの転帰に影響を及ぼす可能性がある。QoL に焦点を当てた介入は食物アレルギーの寛解を促進する可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3369 号	氏 名	濱田 佳奈
論 文 題 目 Title of Dissertation	<p>Factors associated with outcome of egg allergy 1 year after oral food challenge: A good baseline quality of life may be beneficial</p> <p>食物経口負荷試験 1 年後の鶏卵アレルギーの転帰に関連する因子：ベースの QOL が良好であることは有益かもしれない</p>		
審 査 委 員 Examiner	<p>主 査 尾 藤 祐 子 Chief Examiner</p> <p>副 査 久 保 亮 治 Vice-examiner</p> <p>副 査 永 瀬 裕 朗 Vice-examiner</p>		

（要旨は 1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度）

【背景】食物アレルギーの児の管理は除去と誤食の対応が中心で、成長につれ寛解することが多いが、近年加熱鶏卵や牛乳の摂取で寛解が早まる可能性が示唆されている。アレルゲンの部分摂取は生活の質（Quality of Life：QoL）と栄養状態の改善に有用で、日本の食物アレルギーガイドラインでも食物経口負荷試験（Oral food challenge：OFC）の結果に基づいた食事指導を推奨している。食物アレルギーは寛解後一部に症状が残存し、保護者の不安が強いと自宅摂取が進まない。今回 IQ-FA（Impact of QoL on Food Allergy）研究にて、小児の鶏卵アレルギーの自然経過関連因子を QoL に焦点を当て検討した。

【方法】OFC1 年後の鶏卵アレルギー転帰関連因子を同定する目的で前向き観察研究を行った。国立病院機構三重病院で 13 歳未満の小児を対象とした IQ-FA 研究の一部として施行した。IQ-FA の中で鶏卵アレルギーの安全摂取量を決定するため鶏卵 OFC を行った 72 か月未満の小児を登録した。負荷試験量は過去の摂取量、特異的 IgE 抗体価、年齢、アレルギー併存症、保護者希望で決定し、OFC の結果に応じ栄養指導と除去指導を行った。

OFC 時保護者に対し食物アレルギー-QoL 調査（日本語版 FAQLQ-PF）を行った。FAQLQ-PF は、総点と emotional impact（EI）、food anxiety（FA）、social dietary limitations（SDL）の 3 要素で構成され、各質問 1（全くない）～7（非常にあてはまる）のスコアで点数化した。

OFC の 1 年後に登録者が日常安全に摂取している鶏卵摂取量をアンケート調査した。摂取量増加群を Successful 群（S 群）、非増加群を Unsuccessful 群（U 群）とした。

統計学的に 2 群間比較に χ^2 乗検定、Fisher 検定、Mann-Whitney U 検定を行った。鶏卵摂取量の増加関連因子を同定するため多変量ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】本研究に 128 人が登録され、1 人は OFC で寛解が確認され除外、127 人に OFC1 年後アンケートを行い 93 人（73.2%）より回答を得た。57 人が S 群、36 人が U 群に分類され、S 群と U 群の鶏卵摂取量を登録時と 1 年後で比較した。鶏卵による誘発症状を認めたのは S 群で 19 人（33%）、U 群で 17 人（47%）であり有意差はなかった。

OFC 時点の患者は年齢中央値 24 か月、男児が多く、約 1/4 にアナフィラキシーの既往があった。

FAQLQ-PF を 2 群間で比較すると、総点、EI、FA、SDL 全て U 群が S 群よりスコアが高かった。OFC 1 年後に回収した FAQLQ-PF は S 群 33 人、U 群 15 人で、OFC 時と 1 年後の FAQLQ-PF では S 群は総点および SDL が改善した。

多変量ロジスティック回帰分析で、年齢、卵白特異的 IgE 抗体価、OFC の結果、OFC 時点の食物除去数、アナフィラキシー既往、両親のアレルギー歴、気管支喘息併存、アトピー性皮膚炎併存、FAQLQ-PF 総点を因子として使用し、QOL が良いこと（FAQLQ-PF 総点<3.8）、気管支喘息・アトピー性皮膚炎の併存がないことが良好な転帰を予測する因子となった。

【考察】本研究では鶏卵アレルギーの臨床経過関連因子を調査し、疾患特異的 QoL に焦点を当て評価した。OFC 時の QoL と 1 年後の摂取量との関連を調べ、1 年後の鶏卵摂取量増加に関して QoL が良いことが独立因子という結果を得た。本研究は、疾患特異的 QoL が食物アレルギーの自然経過に影響を及ぼす可能性を明らかにした最初の研究である。

食物アレルギーは社会活動の制限と不安があり本人と保護者の負担となる。過去報告では食物アレ

ルギー児の保護者は健常児の保護者よりも QoL が低く、食物アレルギー児の健康関連 QoL は 1 型糖尿病児よりも低い。OFC 前後の児の栄養習慣と母の不安に負の相関関係があるという報告では母親の肯定的な姿勢が栄養習慣を好変化する可能性が指摘され、本研究の結果からも母の疾患特異的 QoL が良いことが鶏卵摂取量を増加させた可能性がある。

今回の研究の limitation は 1 年後の鶏卵摂取量をアンケート調査で調べていること、小さいサンプルサイズ、OFC1 年後の寛解を確認していないこと、保護者の背景調査を行っていないことである。

【結論】鶏卵アレルギー患者は摂取量増加群で疾患特異的 QoL が高かった。疾患特異的 QoL は食物アレルギーの転帰に影響があると考えられた。QoL に焦点を当てた介入は食物アレルギーの寛解を促進する可能性がある。

本研究は、鶏卵アレルギーにて OFC1 年後の予後因子を調査したものである。鶏卵アレルギー患者は摂取量増加群で有意に疾患特異的 QoL が高いことを示し、QoL への介入が食物アレルギーの寛解を促進する可能性につき重要な知見を得たものとして、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。