

学位授与番号：乙 3262 号

氏 名：永倉 顕一

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：令和 1 年 9 月 11 日

学位論文名：

Low-dose oral immunotherapy for children with anaphylactic peanut allergy in Japan.

(ピーナッツアナフィラキシー患者に対する少量導入法による経口免疫療法に関する研究)

学位論文審査委員長：教授 朝比奈昭彦

学位論文審査委員：教授 石渡賢治 教授 黒坂大太郎

論文要旨

氏名	永倉 顕一	指導教授名	井田 博幸
主論文			
Low-dose oral immunotherapy for children with anaphylactic peanut allergy in Japan. (ピーナッツアナフィラキシー患者に対する少量導入法による経口免疫療法に関する研究)			
Ken-ichi Nagakura, Noriyuki Yanagida, Sakura Sato, Makoto Nishino Tomoyuki Asaumi, Kiyotake Ogura, Motohiro Ebisawa Pediatric Allergy and Immunology. 2018 Aug;29(5):512-518.			
要旨			
【背景・目的】 近年、食物アレルギー患者に対する経口免疫療法(OIT)が注目されているが、ピーナッツアレルギー患者に対する OIT では重篤な副反応も稀ではなく、安全性の向上が求められている。筆者らは重症ピーナッツアレルギー児へのピーナッツ 3g を目標量とする OIT を実施して、目標量 3g の OIT では安全性に問題があることを明らかにした。本研究の目的は、ピーナッツアナフィラキシー患者に対するピーナッツ 0.5g を目標量とする少量導入法による経口免疫療法の有効性と安全性を解析することである。			
【方法】 本研究では、24 例のピーナッツアナフィラキシー患者を対象にピーナッツ 0.5g (ピーナッツタンパク 133mg)を目標量とした少量導入法による OIT を実施した。また OIT を実施しなかった 10 例(コントロール例)と 1 年後の有効性について比較した。			
【結果】 開始 1 年後に OIT を 2 週間中止した後にピーナッツ 3g の OFC が陰性であり Sustained unresponsiveness (SU)と評価された症例は OIT 群では 8 例(33%)に対してコントロール群は 0 例(0%)で OIT 群の方が有意に多かった。OIT 群ではピーナッツ特異的 IgE 抗体価と Ara h 2 特異的 IgE 抗体価は開始 1 ヶ月時に有意に増加し、その後は開始 1 ヶ月時と比較して開始 3 ヶ月時、6 ヶ月時、12 ヶ月時では有意に低下していた。ピーナッツ特異的 IgG4 抗体価と Ara h 2 特異的 IgG4 抗体価は開始 1 ヶ月時に有意に増加していた。OIT 群ではアドレナリン筋肉内注射を要した症状は入院中にはなく、自宅で 1 回認めた。			
【結論】 本研究により、ピーナッツアナフィラキシー患者に対する少量導入法による OIT は既存の OIT と比較してより安全に免疫学的変化を誘導し、脱感作誘導後に SU を達成できることが明らかになった。これらの結果はピーナッツアナフィラキシー患者の新たな治療法の開発に役立つものと考えられる。			

学位論文審査結果の要旨

永倉颯一人氏の学位請求論文は主論文1編1冊よりなり、主論文は、”Low-dose oral immunotherapy for children with anaphylactic peanut allergy in Japan.”(ピーナッツアナフィラキシー患者に対する少量導入法による経口免疫療法に関する研究)と題するもので、2018年に *Pediatric Allergy and Immunology* 誌 (IF=4.654) に発表されております。指導教授は小児科学講座の井田博幸教授です。

去る令和元年8月5日、公開審査会が、石渡賢治教授、黒坂大太郎教授のご臨席の下で行われ、永倉氏による研究概要の発表に続いて、口頭審査を実施しました。

席上では、以下のような質問やコメントが提示されました。

コントロール不良のアトピー性皮膚炎患者を対象から除外した理由は何か、**skin prick test** は全例で実施しているか、ピーナツアレルギー以外の食物アレルギーを有する患者がどのくらいいるか、日本人と他人種で治療成績が違う可能性があるか、ピーナツアレルギーが耐性を獲得しにくい理由はわかっているか、ピーナツの種類によって抗原エпитープが違うことがあるか、経口免疫療法で全員が同じ少量から開始するのか、抗原特異的 **IgE**, **IgG**, **IgG4** 量はどのような免疫反応を反映するのか、**IgE** がもともと低値の患者で有意に経口免疫療法が成功したというのは単に患者の抗原反応性もともと低かったためと解釈できないのか、**sustained unresponsiveness (SU)**は **IgE** や **IgG4** の変化率、あるいは両者の比とは相関しなかったか、**Ig** 以外の免疫学的パラメータは観察しなかったか、**SU** を達成できたあとにこれを維持するため、患者にピーナツ摂取に対するどのような指導を行うか、などです。

それらに対して、氏は、これまでの自身の実験データや、文献的な考察を基に的確に回答し、有意義な議論が行われました。

その後、石渡賢治教授と黒坂大太郎教授と慎重に審議した結果、永倉氏の研究は、致死的なアナフィラキシー反応の既往がある重症のピーナツアレルギー患者のみを対象とした初めての研究で新規性があり、氏がこれまでに報告した通常量の導入法のデータをもとに、新たに少量導入法を用いることで、より効率的に安全に **SU** を誘導できることを示しており、同アレルギー患者の生命予後を改善する貴重な研究データとして、学位の授与に十分に値する内容であると判断いたしました。また、論文中に一部、単純な記載ミスが指摘されましたが、直ちに適切な修正が行われましたことをご報告いたします。