

氏名	榎村春江
学位の種類	博士(栄養科学)
学位番号	第6号
学位授与年月日	平成28年3月21日
学位授与の要件	学位課程第3条第2項該当者
学位論文名	食物アレルギー経口負荷試験後の解除指導研究
論文審査委員	主査 教授 北川 元二 副査 近藤 康人 副査 教授 和泉 秀彦 副査 教授 塚原 丘美

論文内容の要旨

はじめに：卵・牛乳・小麦は日本の食物アレルギーの子ども達の中で全体の70%を占める主要な3大原因食物である。それら3大アレルゲンは、子供たちの成長に必要な栄養素を多く含むことで、除去食生活における栄養素の不足が問題になっている。また、これら食物は、加工における汎用度が高いことで、誤食の発生頻度や日常生活における負担を高める原因ともなっている。食物アレルギーはこれまで5歳までに耐性獲得すると言われてきたが、最近の報告では学童期まで遷延するという報告も増えている。食物アレルギー診療では、従来の「原因食物の除去」に加え、食物経口負荷試験（以下、OFC）にて自宅で安全に『食べられる範囲』を見極めて積極的に食べるという方針が普及し、耐性獲得へむけた研究が進んでいる。食物アレルギーの指導の原則は、OFCを含めた正確な診断に基づく「必要最小限の食物除去」とされている。必要最小限の食物除去とは、OFCを行うことで「食べられる範囲（量）」、つまり閾値量を明確にし、できる限り完全な除去を回避する基本方針である。閾値以下の量を安全に摂取することで、除去解除の第一歩として開始することができる。しかし、これまで「食べられる範囲」を具体的に示し、解除への方法を導いた指導案は報告されてきていない。

一方、世界中で試みられている経口免疫療法では、一定の基準の下に比較的重症患者を選択し、インフォームドコンセントのもとに研究計画に従って強制的に摂取量を増量させる治療である。良好な成績が報告されているが、研究目的を含めた一定の方法に従う負担があり、リスクを伴う治療でもあるため、すべての患者がその適応となるとは限らない。

本研究にて我々は、鶏卵・牛乳・小麦アレルギーを対象として、OFCにより、一定量の摂取開始が見込まれた比較的重症なOFC陽性患者を対象に、アレルゲンそのものを定量的に摂取開始し、安全性が確保できれば免疫療法的に徐々に増量することで、一定のアレルゲンが摂取できるようになる具体的な解除指導を開発したので報告する。

方法：2011年8月～2013年7月までに行われたOFC陽性者の中で、閾値量と誘発症状の重症度に基づく摂取開始量基準によって、2g以上の摂取開始に該当した鶏卵アレルギー129人、牛乳アレルギー83人、小麦アレルギー59人を対象とした。OFC直後は自宅にてアレルゲン食品そのものを定量的に摂取する指導を行った。外来における指導は、食物日誌の記載を基に、5～10回症状なく摂取できれば10～20%の増量を指示し、増量に伴う加工食品の解除や料理への応用を指導した。指導の成果として

OFC2年後の到達量、食生活の変化を確認し、除去解除（完全解除）が許可された鶏卵・牛乳アレルギーであった児（卵アレルギー16名、牛乳アレルギー1名、鶏卵＋牛乳アレルギー21名）の食生活の実態を、アンケート調査、写真判定を含む3日間の食事調査で評価した。

結果： OFC2年後、目標到達量である（鶏卵1個、牛乳100ml、うどん200g）まで到達した人の割合は、転院、転居を除き、鶏卵では49.6%、牛乳では42.2%、小麦では71.2%であったが、目標量の1/4量までの到達率は、鶏卵：66.7%、牛乳：68.7%、小麦では86.4%であった。また、2年後の時点でこの指導に乗れなかった脱落者は、鶏卵：24.8%、牛乳：18.1%、小麦：5.1%であり、体調不良などで摂取を中断した人や、味が嫌いで定量摂取が出来ず5g以上増やせない人、外来受診に来なくなった人が含まれていた。対象者を2g開始者と5g以上開始者で比較すると、2gにおいて目標到達率が低く、脱落率が高いことが明らかであった。特に鶏卵・牛乳の2g開始者では、指導開始6か月時点ではまだ増量に至っていない例が多く見られた（鶏卵：28.7%、牛乳：27.7%）。対象者の年齢による違いを、3歳未満と3歳以上での到達率と脱落率を調査してみた。やはり、除去食が長期化している3歳以上群が3歳未満群と比較して到達率が低く、脱落率は高い結果であった。

目標量到達後、完全解除となった児の食生活の実態は、家庭内、外食、買い物においては改善がみられ、保護者の負担は軽減していた。しかし、大量摂取や卵低加熱料理については、未だに症状誘発に対する恐怖感、不安感を持っていた。食事調査の結果からは、一日当たりの鶏卵、牛乳そのものの摂取は過半数の患児が鶏卵1/2個、牛乳100ml以下であり、牛乳アレルギー児は、カルシウムの摂取量が目標量を下回っていた。

結語： 本研究の食事指導にて、2年後、目標量の1/4量までは多くの患児が到達しており、加工食品の摂取やアレルゲンをつなぎとして料理に使用するなどの食生活の変化が確認できた。しかし、OFC後の指示量が2gの対象者においては脱落者が多く、少量を定量的に、継続することが困難な症例が多いことも認識した。今回の研究において、具体的な除去解除指導を行うことは患者家族のQOLの向上、社会的対応の改善へと繋げていくことができると思われた。しかし、これまでの除去食生活の長期化による食べないことの習慣化や保護者の不安などが要因となり、多くの患児にとって「真の解除」を得ることが困難である実態が明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

食物アレルギー児は、アレルゲンを含む食材を除去するために、食事のたびに細心の注意が必要とされ、患児のみならず保護者にも多大な負担である。また、食事内容が偏るため栄養素摂取不足による発育障害が問題とされている。

従来の食物アレルギーの食事指導は「原因食物の除去」が中心であったが、近年、安全に「食べられる範囲」を見極めて、積極的に食べるという方針が普及してきた。しかしながら、科学的根拠に基づいた具体的な食事指導法に関する研究はほとんどない。また、実際に、原因食物からの完全解除を許可された患児と保護者が実際にその後の食生活において全く不自由のない食生活を送れているかについては、明らかにされていない。

研究1では、食物アレルギーの耐性獲得のための食事指導法について、一定量のアレルゲン摂取が可能であると想定される比較的軽症の食物負荷試験陽性患者を対象に、アレルゲンそのものを定量的に摂取させ、徐々に増量していくことにより、耐性獲得をめざす具体的な食事指導法を開発している。さ

らにその解除指導演法を実際に行った場合の耐性獲得率に与える様々な要因を科学的に解析し、その有用性について検討している。今回の検討では、食物経口負荷試験の結果から、負荷陽性で2g以上を摂取できる患児は、全体の約20%であり、鶏卵、牛乳、小麦のいずれのアレルゲンでもほぼ同じであった。鶏卵・牛乳アレルギーに比べて小麦アレルギーでは、目標量に到達できた者の割合が高かった。実際には、鶏卵・牛乳アレルギー患者の解除指導開始は3歳以降が多かったのに対し、小麦アレルギーでは2歳頃から開始していた。また、鶏卵・牛乳アレルギーでも2歳時から開始した方が、3歳時以降に開始した者より目標量の達成率が高かった。以上より、今回の食事指導は離乳食を開始して間もない2歳児から開始することにより、より耐性獲得が得やすいことを、科学的に明らかにしている。また、アレルギーの指標である血中特異的IgE抗体価についても検討しているが、目標量に到達できた者では特異的IgE抗体価の低下が有意であった。また、3歳未満で食事指導を開始した者の方が、3歳以上で開始した者よりも、特異的IgE抗体価の低下が有意であり、特異的IgE抗体価からも2歳児からの解除指導の開始が推奨されることを実証している。

研究2では、鶏卵、牛乳の完全除去解除を許可された患児や保護者が、その後の食生活においてどの程度制限なく、食生活が送れているか、外食、買物、給食などの面からアンケート調査を行うと同時に食事調査を行い栄養摂取状況についても検討しており、アレルギー患児と保護者の除去解除後のQOLについて、多面的に明らかにしたものである。鶏卵や牛乳は1/4量摂取できるようになるとほぼすべての加工食品が摂取できるようになるため一定の満足感が得られる。しかし、完全解除を許可されていても、それまでのアレルギーに対する恐怖感や「まずい、おいしくない」「嫌いで食べない」などの嗜好の問題からそれ以上の解除が進んでいない実態が明らかになった。また、口頭試問の際には学校給食の場では「学校生活管理指導表」への記載内容から、除去食対応になってしまう可能性を指摘しており、「真の除去解除」を阻害する様々な因子について、自身の現場経験に基づいて解析している点は実践家としての見識を有している。

論文の内容については、適切な研究方法によって得られた結果を、科学的に解析、考察しており、一貫した論理構成になっている。本研究テーマは、食物アレルギーの分野で経口食物負荷試験の結果に基づいた食物除去の解除指導演法を実践的に解析・考察したもので、独創性があり、今後の管理栄養士の実践活動に一定の見解を示しており、有用性もある。先行研究の考察も和文・英文にわたり多岐であり、その内容を適切に読解・解釈したうえで、自らの研究に生かしている。

最終試験においては、わが国における食物アレルギーの実態と耐性獲得に向けた食事指導演法について、自らのデータと先行研究の内容をもとに、独自の見解を述べたが、その内容は論理的であり、説得力を持ったものであった。また、今回のアレルギー食事指導演法の啓発に努めようとする実務家としての見識は、今後の活躍が大いに期待できるものであった。

本研究は、博士(栄養科学)の学位を授与するにあたり十分な内容である。また、本研究の内容は、和文論文3編として学術誌に採択・掲載によって規定数の論文を作成しており、学術論文作成能力も十分であると考えられる。また、現在、英文雑誌に論文を投稿中であり、その内容を審査したところ、英語の語学力も十分であると考えられる。

以上のように、博士論文の内容、語学力、栄養科学の研究能力、管理栄養士としての実践力等を総合的に判断し、榎村春江氏は独立した研究者として今後の活躍が期待できる人材と考え、博士論文および最終試験を「合格」と判定した。