

【4】

氏 名	安 藤 裕 輔
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第742号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (小児科学)
学位論文題目	Pru p 7 predicts severe reactions after ingestion of peach in Japanese children and adolescents (Pru p 7を用いた日本人の小児期から青年期のモモアレルギーの重症度予測)
論文審査委員	(主査) 教授 春 名 眞 一 (副査) 教授 妹 尾 正 教授 井 川 健

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

モモアレルギーは、日本や西洋諸国においてよく遭遇する食物アレルギーである。症状に強く関連するアレルゲンコンポーネントの特異IgE抗体価を測定する診断方法をcomponent resolved diagnostics (CRD) と言い、臨床応用されている。モモアレルゲンコンポーネントはPru p 1、Pru p 2、Pru p 3、Pru p 4、Pru p 7、Pru p 9がWHO / IUISアレルゲン命名法 (<http://allergen.org/>) に登録されている。Pru p 1、Pru p 2、Pru p 4は、モモの花粉-食物アレルギー症候群 (Pollen-Food Allergy Syndrome : PFAS) に関連する。Pru p 3は、地中海地方で多く報告されているモモアレルギーで重篤な症状と関連する。Pru p 7は、Pru p 3と同様の重篤なアレルギー症状を示すコンポーネントとして2013年に初めて報告された。Pru p 9は、モモ花粉のアレルゲンコンポーネントとして同定され、気管支喘息や鼻炎症状と関連することが報告されている。

【目 的】

モモアレルギーの小児や青年期例のモモアレルゲンコンポーネントを測定し、モモアレルギーの重症度を予測することが出来るか検討を行った。

【対象と方法】

本研究は、獨協医科大学の生命倫理審査委員会によって承認を得て、患者あるいは保護者の同意を得て行っている。2012年10月から2017年9月に獨協医科大学病院小児科でモモアレルギーと診断された27人の患者を対象とした。

対象を局所反応群（local reaction群：LR群）と全身症状群（systemic reaction群：SR群）の2群に割り付けた。LR群はモモ摂取後の症状が口腔内や咽頭の掻痒、口唇の浮腫など粘膜病変に留まった症例とし、SR群は全身の掻痒や蕁麻疹、呼吸器症状や消化器症状を呈した症例とした。

患者血清のモモ粗抗原、Pru p 1、Pru p 2、Pru p 3、Pru p 4、Pru p 7、スギ花粉、ハンノキ花粉の特異IgE抗体価は、ImmunoCAPを用いて測定した。抗体価は0.35 U_A/ml以上を陽性とした。Pru p 9はモモ花粉のアレルゲンコンポーネントであり、測定項目から除外した。

2群間の比較はMann-Whitney U-testを、特異IgE抗体価のカットオフ値の算出に受信者動作特性曲線（receiver operating characteristic曲線：ROC曲線）を用いた。p<0.05を有意とした。

【結 果】

27例が登録され、全例に花粉症を認めた。LR群は12例、SR群は15例であった。採血時年齢、性別は両群間に差を認めなかった。アレルギー症状は、咽頭症状が17例、全身蕁麻疹と呼吸困難が8例ずつに認められた。SR群のうち、10例がアナフィラキシーを生じ、皮膚・粘膜症状以外の症状は呼吸困難が多かった。アナフィラキシーを呈した症例のうち8例は運動が補因子であった。

LR群は、Pru p 1、Pru p 4、ハンノキ花粉に対する特異IgE抗体価がSR群よりも有意に高かった。一方、SR群ではPru p 7に対する特異IgE抗体価がLR群よりも有意に高かった。有意差を認めたPru p 1、Pru p 4、Pru p 7について、LR群とSR群のそれぞれを診断するためのカットオフ値を算出した。LR群のPru p 1の曲線下面積（area under the curve：AUC）は0.856で、特異IgE抗体価が35.1 U_A/mlの時、感度は66.7%、特異度は86.7%であった。LR群のPru p 4のAUCは0.794で、特異IgE抗体価が1.92 U_A/mlの時、感度は58.3%、特異度は93.3%であった。SR群のPru p 7のAUCは0.894で、特異IgE抗体価が0.102 U_A/mlの時、感度は86.7%、特異度は83.3%であった。

これら3つのコンポーネントを組み合わせることで、モモアレルギーの重症度を予測できるかを検討した。Pru p 7が陰性、かつ、Pru p 1またはPru p 4のいずれかが陽性である12症例（LR群：10例、SR群：2例）は、アナフィラキシーを1例も呈していなかった。一方、Pru p 7が陽性、かつ、Pru p 1またはPru p 4が陰性である12症例（LR群：0例、SR群：12例）は、9例でアナフィラキシーを呈していた。

【考 察】

Pru p 7が重篤なモモアレルギーと関連することを示唆した成人例での報告は認めるが、重篤な症状を呈した症例数が少なく、小児例での報告はない。本研究は、モモアレルギーに関連するアレルゲンコンポーネントを測定し、小児期から成人期の症例で重篤な症状にPru p 7が関連すること、Pru p 1、Pru p 4、Pru p 7を組み合わせることで診断精度が向上する可能性があることを示した。

本研究では、Pru p 1、Pru p 4およびハンノキ花粉に対する特異IgE抗体価は、LR群で有意に特異IgEが高値を示し、既報のPFASと同様の傾向を示した。Pru p 7に対する特異IgE抗体価は、SR群で有意に高値を示し、アナフィラキシー症例が10例、そのうち8例は運動を補因子としていた。したがって、小児期から青年期の症例においてもPru p 7が重症化マーカーになると考えられた。

ROC曲線から求めたPru p 7に対する特異IgE抗体価のカットオフ値は非常に低く、Pru p 7が検出

された場合にSR群として診断されてしまう。そのため、Pru p 1、Pru p 4、Pru p 7の3つのコンポーネントを組み合わせることで、診断精度が向上しLR群とSR群を区別できると考えた。この3つのコンポーネントの陽性および陰性を組み合わせることでアナフィラキシー症例を予測できる可能性があり、有用である成績を得た。

【結 論】

Pru p 1、Pru p 4、およびPru p 7を組み合わせたCRDは、小児期から青年期のモモアレルギーの重症度予測に有用であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

野菜や果実の食物アレルギーの中でもモモアレルギーの頻度は高い。粗抗原中に含まれる個々のアレルギーであるアレルギーコンポーネントは、感作と誘発症状の関連性が報告されている。申請論文では、モモアレルギーコンポーネント（Pru p 1、Pru p 2、Pru p 3、Pru p 4、Pru p 7）、モモ粗抗原、スギ花粉、ハンノキ花粉の特異IgEを測定して小児期や青年期のモモアレルギーの重症度を予測することが出来るかを目的とし、モモアレルギー患者27名を口腔や咽頭の掻痒、口唇浮腫などに限局する症状を呈した局所反応群（local reaction群；LR群）とそれ以外の広範な症状の全身症状群（systemic reaction群；SR群）に分類し、特異IgE抗体価と臨床像を検討している。結果、1）LR群でPru p 1、Pru p 4、ハンノキ特異IgE抗体価が有意に高値を示し、SR群でPru p 7特異IgE抗体価が有意に高値を示したこと、2）LR群と診断するためのカットオフ値は、Pru p 1特異IgE抗体価：35.1U_A/ml、Pru p 4特異IgE抗体価：1.92U_A/mlであり、SR群と診断するためのカットオフ値は、Pru p 7特異IgE抗体価：0.102U_A/mlであることを明らかにしている。これらの結果から、小児期から青年期の症例では成人を中心とした報告よりもアナフィラキシーを呈する症例が多いことやPru p 1、Pru p 4、Pru p 7特異IgE抗体価を組み合わせることでモモアレルギーの重症例の診断精度を高められると結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、標準的なアレルギー検査であるImmunoCAPTMを用いて患者の特異IgE抗体価を定量的に測定し、モモアレルギー患者の臨床像を解析している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

Pru p 7は過去の報告で重篤なモモアレルギーの原因アレルギーコンポーネントとされているが、成人例を中心とした報告でありアナフィラキシー症例は少ない。申請論文では、ImmunoCAPTMを用いてPru p 7の測定を初めて行い、小児期から青年期のより低年齢ではPru p 7陽性者にアナフィラキシーが多いことを新たに明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定の下、確立された実験手法と統計解析を用いて、アレルゲンコンポーネントから誘発症状の関連性を指摘している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、食物アレルギーの中の果実アレルギーにおいて頻度の高いモモアレルギーの重症度予測がモモアレルゲンコンポーネントで可能かを試み、その結果、小児期から青年期においてPru p 7特異IgE陽性の場合には、アナフィラキシーのような重篤な症状を誘発する可能性を明らかにした。これは、重篤な症状を誘発する可能性を持つ経口負荷試験を回避できるとともに、診断精度向上にも寄与する大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床アレルギー学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

International Archives of Allergy and Immunology
(181 : 183-190, 2020)