

厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）
総括研究報告書

アレルギー拠点病院ネットワークを利用した成人アレルギー
難治/診断困難患者の診療・研究システム構築に関する研究

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 客員研究部長
研究分担者 福富友馬 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
診断・治療薬開発研究室長
関谷潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー・呼吸器科 部長
上出庸介 国立病院機構相模原病院 呼吸器内科 医長
渡井健太郎 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長

研究要旨：

背景

- 1) アレルギー疾患対策基本法において地方拠点病院整備が進められているが、実効性のある診療システムの構築はできていない。
- 2) 診断困難/難治アレルギー患者の存在：成人アレルギー領域において、特に以下の6病態がエビデンスや経験不足で専門施設でも対応が不十分である。

- ①長引く咳嗽の初期対応～難治例の治療
- ②NSAIDs 不耐症含めた薬剤アレルギーの正確な診断と対応
- ③成人食物アレルギーの正確な診断と対応
- ④特殊な難治性喘息病態（EGPA、重症真菌喘息、アスピリン喘息などの特殊病型）
- ⑤増加する高齢者喘息
- ⑥花粉・ダニアレルギー寛解のための適切なアレルゲン免疫療法（AIT）

方法

- ①-⑥の病態に関して、診療・研究システムの構築を行った。

結果

- ①NHO ネットワーク研究の前半が終了し、後半部分の介入研究に関して現在遂行中である。
- ②NSAIDs 不耐症に関する国際診療の手引きを完成し公表した。Omalizumab の AERD に対する効果を RCT で証明した。
- ③成人食物アレルギーの各疾患に関する国内外の資料を収集した。医師向け書籍「成人食物アレルギー Q and A」を作製した。
- ④EGPA、AMED 針谷班において、EGPA ガイドラインが企画され、その作成を寄与した。AMED 浅野班において ANPM の診療の手引きが企画され、その作成に寄与し、2019 年度に発行された。EGPA と ABPA に関する国内外の最新の文献や資料の収集を行った。実際に診断や治療が困難で紹介された EGPA,真菌関連重症喘息に関して、国立病院機構相模原病院自験例を基に、具体的な対応を、Q&A 方式で作成を開始した。
- ⑤国立病院機構相模原病院における高齢者喘息患者のレジストリ研究を開始した。
- ⑥AIT のマニュアル素案を作製している。

結語

本研究で作成されるマニュアルや Q and A は、今後のガイドライン作成の基点となる可能性がある。

A. 研究目的

背景

- 1) アレルギー疾患対策基本法において地方拠点病院整備が進められているが、実効性のある診療システムの構築はできていない。
- 2) 診断困難/難治アレルギー患者の存在：成人アレルギー領域において、特に以下の6病態がエビデンスや経験不足で専門施設でも対応が不十分である。
 - ①長引く咳嗽の初期対応～難治例の治療
 - ②NSAIDs 不耐症含めた薬剤アレルギーの正確な診断と対応
 - ③成人食物アレルギーの正確な診断と対応
 - ④特殊な難治性喘息病態（EGPA、重症真菌喘息、アスピリン喘息などの特殊病型）
 - ⑤増加する高齢者喘息
 - ⑥花粉・ダニアレルギー寛解のための適切なアレルギー免疫療法（AIT）

目的

- ①-⑥の病態に関して、診療・研究システムの構築を行うこと

B. 研究方法

- ①-⑥の病態に関して、診療・研究システムの構築を行った。（個々のテーマの詳細に関しては分担研究報告書参照）

（倫理面への配慮）

該当する研究に関しては、国立病院機構相模原病院倫理委員会の承認のもとで研究を行った。

C. 研究結果

①長引く咳嗽の初期対応～難治例の治療

NHO ネットワーク研究の前半が終了し、後半部分の介入研究に関して現在遂行中である。

②NSAIDs 不耐症含めた薬剤アレルギーの正確な診断と対応

- 1) アスピリン喘息（AERD）に関する国際診療の手引きを完成し公表した（Kowalski, Taniguchi et al. Allergy 2019）。
- 2) アスピリン喘息に関する国内外の文献や資料を 300 文献以上収集し、国内版のより詳細な診療手引きを作成中。
- 3) Omalizumab（抗 IgE 抗体、ゾレア®）の AERD に対する効果を RCT で証明した（Hayashi et al. AJRCCM 2020）←研究費の主な原資は AMED 谷口班。これを基に Omalizumab のエビデンスを明確にするためにメタ解析を開始した（国際タスクメンバー）。
- 4) NSAIDs 不耐症、AERD、および薬剤アレルギーに関する資料や文献を国内外から収集した。さらに国立病院機構相模原病院にて過去に経験された薬剤アレルギー患者の実態調査をカルテベースで開始した。

③成人食物アレルギーの正確な診断と対応

- 1) 成人食物アレルギーの各臨床亜型ごとに国内外の文献を収集した。
- 2) 医師向け書籍「臨床現場で直面する疑問に答える 成人食物アレルギー Q and A」を執筆し、2019 年 12 月に日本医事新報社より出版した。

④特殊な難治性喘息病態（EGPA、重症真菌喘息、アスピリン喘息などの特殊病型）

- 1) EGPA、AMED 針谷班において、EGPA ガイドラインが企画され、その作成を寄与した。
- 2) AMED 浅野班において ANPM の診療の手引きが企画され、その作成に寄与し、2019 年度に発行された（医学書院）。
- 3) EGPA と ABPA に関する国内外の最新の文献や資料の収集を行った（各 400-500）。
- 4) 実際に診断や治療が困難で紹介された EGPA、真菌関連重症喘息に関して、国立病院機構相模原病院自験例を基に、具体的な対応を、Q&A 方式で作成を開始した。

⑤増加する高齢者喘息

国立病院機構相模原病院における高齢者喘息患者のレジストリ研究を開始した。

⑥花粉・ダニアレルギー寛解のための適切なアレルギー免疫療法（AIT）

現在進行中であるが、マニュアル素案が完成し、ブラッシュアップ中である。

D. 考察

- 本研究で作成されるマニュアルは、今後のガイドラインの基点となる可能性がある
- 花粉やダニアレルギーに対する正しいアレルギー免疫療法が全国に広まり、日本人の花粉症の根治やアレルギー自然史の改善に大いに役立つ
- 「長引く咳」と「花粉アレルギー」に対しての適切な医療が普及することから、難治疾患ではないものの、国内で最も高頻度の患者群が改善し、社会的にも大きなインパクトを有

する

- レジストリ研究により、日本人難治アレルギー、高齢者喘息の実態が明らかとなる
- 以上の結果により、患者救済はもちろん、医療経済的にも大きな効果が望める。

E. 結論

エビデンスが不足している6つの病態に対する診療・研究システムの構築を行った。本研究によって作成されるマニュアルや Q and A は、今後のガイドライン作成の基点となる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, Bonini M, Heffler E, Klimek L, Laidlaw TM, Mullol J, Nizankowska-Mogilnicka E, Park HS, Sanak M, Sanchez-Borges M, Sanchez-Garcia S, Scadding G, Taniguchi M, Torres MJ, White AA, Wardzyńska A. Diagnosis and Management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI Position Paper. Kowalski, Taniguchi et al. Allergy 2019 74(1):28-39
- 2) Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwaru K, Watai K, Kamide Y, Nakamura Y, Hamada Y, Tomita Y, Sekiya K, Tsuburai T, Izuhara K,

- Wakahara K, Hashimoto N, Hasegawa Y, Taniguchi M. Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 In press
- 3) Tomita Y, Fukutomi Y, Irie M, Azekawa K, Hayashi H, Kamide Y, Sekiya K, Nakamura Y, Okada C, Shimoda T, Hasegawa Y, Taniguchi M. Acid-suppressive medication as a possible risk factor for late-onset asthma. *Allergy*. 2020 May;75(5):1247-1250.
- 4) Hamada Y, Chinuki Y, Fukutomi Y, Nakatani E, Yagami A, Matsunaga K, Oda Y, Fukunaga A, Adachi A, Hiragun M, Hide M, Morita E. Long-term dynamics of omega-5 gliadin-specific IgE levels in patients with adult-onset wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Mar;8(3):1149-1151.e3.
- 5) Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, Watai K, Kamide Y, Fukutomi Y, Sekiya K, Higashi N. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019 Jul;68(3):289-295.
- 6) Watai K, Sekiya K, Hayashi H, Fukutomi Y, Taniguchi M. Effects of short-term smoking on lung function and airway hyper-responsiveness in young patients with untreated intermittent adult-onset asthma: retrospective cross-sectional study at a primary-tertiary care hospital in Japan. *BMJ Open*. 2019 Jun 4;9(6):e023450.
- 7) Fukutomi Y, Teruuchi Y, Nakatani E, Minami T, Sasagawa Y, Fukushima M, Kamide Y, Sekiya K, Saito H, Teshima R, Adachi R, Taniguchi M. Allergen-specific IgG(4) over time: Observation among adults with hydrolyzed wheat protein allergy. *Allergy*. 2019 Aug;74(8):1584-1587.
- 8) Minami T, Fukutomi Y, Inada R, Tsuda M, Sekiya K, Miyazaki M, Tsuji F, Taniguchi M. Regional differences in the prevalence of sensitization to environmental allergens: Analysis on IgE antibody testing conducted at major clinical testing laboratories throughout Japan from 2002 to 2011. *Allergol Int*. 2019 Oct;68(4):440-449.
- 9) Fukutomi Y. Occupational food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Jun;19(3):243-248.

2. 学会発表

- 1) 関谷 潔史, 福富 友馬, 渡井 健太郎, 藤田 教寛, 岩田 真紀, 永山 貴紗子, 中村 祐人, 濱田 祐斗, 劉 楷, 富田 康裕, 林 浩昭, 上出 庸介, 森 晶夫, 谷口 正実
遷延性・慢性咳嗽における症状改善判定の指標に関する検討 第68回日本アレルギー学会学術大会, 2019年6月14-16日, 東京,

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

(福富、谷口、関谷らが関与したガイドライン等)

- 1) 国際タスクフォースによる NSAIDs 不耐症診療の手引き 2019 (EAACI) 業績文献 1)
- 2) 喘息予防・管理ガイドライン 2018
- 3) ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017
- 4) アナフィラキシーガイドライン第 2 版 2018
- 5) スギ花粉症におけるアレルギー免疫療法の手引き第 2 版 2018
- 6) ダニアレルギーにおけるアレルギー免疫療法の手引き第 2 版 2018
- 7) アトピー性皮膚炎ガイドライン 2015
- 8) アレルギー性気管支肺真菌症診療の手引き 初版 2019
- 9) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 厚労

省 2019 第 2 版

- (ア)NSAIDs 不耐症による蕁麻疹/血管浮腫
- (イ)蕁麻疹/血管浮腫 (NSAIDs によるもの除く)
- (ウ) NSAIDs 過敏喘息・アスピリン喘息
- 10) 食物アレルギーガイドライン 2017
- 11) EGPA 治療ガイドライン 2020 発刊予定

書籍

福富友馬 著 「臨床現場で直面する疑問に答える 成人食物アレルギー Q and A」日本医事新報社