

食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立と普及を目指す研究

研究代表者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター長

研究要旨

本研究課題では食物経口負荷試験（負荷試験；OFC）のより安全な標準的施行方法を確立し、医師向け診療サポートアプリケーション（アプリ）を開発・実用化することにより食物アレルギー診療の質の向上を目指す。

研究課題 1：医師向け診療サポートアプリ開発・実用化

スマートフォン（iOS・Android）で動作するアプリおよびパーソナルコンピュータ上の Web ブラウザで動作する OFC の結果予測が可能なアプリを開発し、実用化することを目的とした。

今年度は前研究班で集積した 2019 年に実施した OFC 症例（鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ、ナッツ類、ソバ）の臨床データ（7941 例）から OFC の結果予測に必要なモデルを作成した。得られた結果予測モデルをもとに初期アプリを作成し、動作確認を終了した。

研究課題 2：共通プロトコルを用いた負荷試験の検討

加熱全卵粉末とサツマイモ粉から作成された定型負荷食を用いた鶏卵 OFC の実効性と安全性を検証することを目的とする。

研究分担者の施設計 6 施設において定型負荷食を使用した OFC を 116 例に実施し、全量摂取した 114 例中 18 例（16%）にアレルギー症状が誘発され陽性と判定され、3 例（3%）はアナフィラキシーを呈したが治療により改善した。以上より、定型負荷試験食を用いた OFC は比較的安全に施行できることが明らかになった。今後も症例集積を継続する予定である。

研究課題 3：成人食物アレルギー診療の実態調査

成人の食物アレルギー診療の実態を「見える化」し、今後の課題を明らかにした上で、格差改善を図ることを目的とし、日本アレルギー学会 アレルギー専門医教育研修施設を対象として成人の食物アレルギー診療に関する調査を実施した。

成人食物アレルギーの診療を行っているのは全体の約 6 割の施設に留まり、小児科ではすべての施設が、皮膚科でも約 9 割の施設が食物アレルギーの診療を行っているのに対し、内科では約 4 割が食物アレルギーの診療を行っておらず、内科における食物アレルギー患者の診療基盤の拡大が課題と考えられた。また内科で小児期発症の食物アレルギー患者を診療している割合が低いことから、多くは小児科で青年期以降もフォローされていると考えられた。食物アレルギー患者の移行期医療を考えるうえで、OFC が実施可能な施設を有する内科、皮膚科との連携が必要と考えられた。

研究課題 4：「OFC の手引き」の妥当性検討

研究代表施設および分担施設から 2019 年に実施した OFC 症例の臨床データを集積し、OFC 陽性率、アナフィラキシー発症率を抗原別に求め、OFC 陽性のリスク因子について検討した。

鶏卵の少量 OFC、小麦の少量以下 OFC において、「OFC の手引き 2020」の「医療機関選択のフローチャート」は概ね妥当であった。一方牛乳の少量以下 OFC においては「日常的に実施している医療機関」及び「専門の医療機関」に相当する症例の陽性率が高く、フローチャートの見直しについて検討を要する。いずれの抗原も「一般の医療機関」に相当する症例数が少ないため、引き続き検討が必要である。

研究分担者	
伊藤 浩明	あいち小児保健医療総合センター センター長
緒方 美佳	国立病院機構熊本医療センター 小児科 副部長
岡藤 郁夫	神戸市立医療センター中央市民病院 小児科 医長
小池 由美	長野県立こども病院 アレルギー科 部長
鈴木 慎太郎	昭和大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科部門 講師、診療科長補佐
長尾 みづほ	国立病院機構三重病院 臨床研究部 アレルギー疾患治療開発研究室長
福家 辰樹	国立成育医療研究センター 総合アレルギー科 医長
福富 友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター アレルギー研究センター長
三浦 克志	宮城県立こども病院 総合診療科・アレルギー科 部長・科長
矢上 晶子	藤田医科大学 医学部 総合アレルギー科 教授
佐藤 さくら	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 食物アレルギー研究室長
柳田 紀之	国立病院機構相模原病院小児科 科長
高橋 亨平	国立病院機構相模原病院小児科 医員

A. 研究目的

食物経口負荷試験（負荷試験）のより安全な標準的施行方法を確立し、医師向け診療サポートアプリケーション（アプリ）を開発・実用化することにより食物アレルギー診療の質の向上を目指す。
研究背景 1：食物アレルギー診療の年齢・地域に

による格差の改善

研究代表者は、一般医師向けに「食物アレルギーの診療の手引き」を作成し、2005年から3年に1回の改訂を重ね、2021年3月に「食物経口負荷試験の手引き」を公開するなど食物アレルギー診療の均てん化に努めている。しかし、近隣の医療機関で負荷試験を受けられない、成人食物アレルギー患者の受診先が限られる等、年齢や居住地域による診療の格差が指摘されている。本研究ではそれぞれの格差の実態を明らかにした上で、問題点の解決の糸口を探り格差改善の一助とする。

研究背景 2：負荷試験の標準的施行方法の確立

食物アレルギーの標準的診療として、負荷試験の結果に基づいた「正しい診断と必要最小限の除去」が推奨される。「負荷試験の手引き」では、医療機関を層別化し、診療レベルに応じた標準的なOFC方法を初めて明示し、診療の経験が豊富な施設でも安全に実施可能なOFC方法を提案した。「OFCの手引き」の妥当性を評価し、より安全なOFCの標準的施行方法の確立を目指す。具体的には「OFCの手引き」に準拠した負荷食品および施行方法を統一したOFCを多施設で実施し“OFCレジストリー”を構築する。

研究背景 3：OFCの事前リスク評価と安全性向上

負荷試験の対象者の約5%がアナフィラキシー

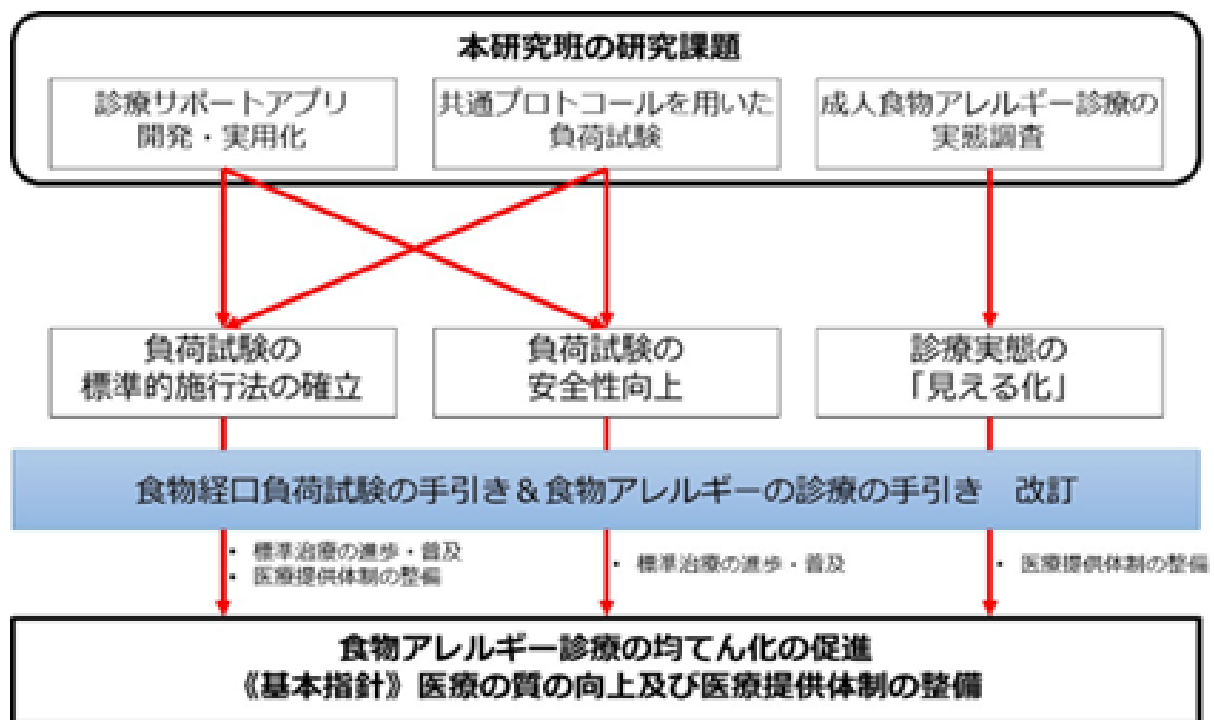


図1 本研究班の研究課題

を呈し、海外では死亡事例の報告もある。患者背景、検査データ、OFC 方法等を組み合わせてリスクを評価し、安全性が高い負荷試験を選択できるが、負荷試験の経験が豊富でない医師が適切に評価するのは困難である。アプリを用いることで食物アレルギー診療を行うすべての医師が迅速かつ適切にリスクを評価し、重症度に応じた負荷試験の施行方法を選択できることを目指す。

B. 研究方法/C. 研究結果

本研究班は以下の研究課題から構成される。最終年度に各研究課題の成果を反映し、OFC の手引き及び、食物アレルギーの診療の手引き、食物アレルギーの栄養食事指導の手引きを改訂する(図1)。

研究課題 1：医師向け診療サポートアプリ開発・実用化

【目的】

スマートフォン (iOS・Android) で動作するアプリおよびパーソナルコンピュータ上の Web ブラウザで動作する OFC の結果予測が可能なアプリを開発し、実用化することを目的とした。

【方法】

本研究課題は、以下の 3 つの段階を経て実用化を目指す。

1) 初期アプリ作成

厚生労働科学研究事業「食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立」(研究代表者:海老澤元宏)にて 2020 年度に研究分担および協力施設 (8 施設) よりすでに取得している約 7000 例の負荷試験データを元に、ロジスティック回帰分析により OFC の結果予測に必要なモデルを作成する。次に、得られた結果予測モデルをもとに初期アプリを作成し、動作確認をする。

2) 予測結果モデルの検証

研究分担および研究協力施設から下記に該当する症例データを取得し、初期アプリ予測モデルの妥当性を検証する。

対象：鶏卵・牛乳・小麦・ピーナッツ OFC を実施した症例

3) アプリの実用化・普及

□アレルギー拠点病院および日本小児アレルギー学会支援研究のネットワークと連携し、全国の医師向けに紹介する。アプリは Apple Store および Google Play からダウンロード可能とする。

□アプリ利用医師から前向きに症例データを集積し、リアルワールドなデータを基に予測モデルの改訂を行う。データはアプリを介し、匿名化されたものを集積する。

【結果】

前研究班で集積した 2019 年に実施した OFC 症例 (鶏卵、牛乳、小麦、ピーナッツ、ナッツ類、ソバ) のデータクリーニングを行い、ロジスティック回帰分析により OFC の結果予測に必要なモデルを作成した。得られた結果予測モデルをもとに初期アプリを作成し、動作確認を終了した。



研究課題 2：共通プロトコルを用いた負荷試験の検討

【目的】

加熱全卵粉末とサツマイモ粉から作成された定型負荷食を用いた鶏卵 OFC の実効性と安全性を検証することを目的とする。

【方法】

実施施設：

相模原病院の他、国立成育医療研究センター、あいち小児保健医療総合センター、国立病院機構三重病院、長野県立こども病院、宮城県立こども病院の計 6 施設。

評価項目：

<主要評価項目>

加熱鶏卵の定型負荷食を用いた OFC の陽性率

加熱鶏卵の定型負荷食を用いた OFC のアナフィラキシー発生率

<副次評価項目>

加熱鶏卵の定型負荷食の自宅摂取での OFC 陰性結果の再現性

【結果】

2021 年 9 月～2022 年 3 月に定型負荷食を使用した OFC を 116 例に実施した。

OFC 時の年齢は中央値 1.0 歳(四分位 0.8 歳-2.3 歳)で、84 例(72%)が鶏卵を完全除去しており、68 例(57%)が即時症状の既往があった(表 1)。

表 1 患者背景

n = 116		
調査時年齢(年)		1.0 (0.8-2.3)
男性		65 (56%)
鶏卵完全除去		84 (72%)
鶏卵による	即時症状の既往	68 (57%)
	アナフィラキシー*の既往	8 (7%)
アレルギー疾患	アトピー性皮膚炎	77 (66%)
	気管支喘息	8 (7%)
	アレルギー性鼻炎	8 (7%)
総IgE (IU/l)		101 (34.2-357)
Ew sIgE (UA/ml)		11.2 (3.7-24.6)
OVM sIgE (UA/ml)		2.2 (0.1-13.9)

このうち、2 例が全量摂取できず、OFC 結果の判定が困難なため除外された。114 例中 18 例(16%)にアレルギー症状が誘発され陽性と判定された。3 例(3%)はアナフィラキシーを呈したが、治療により改善した。(図 2)

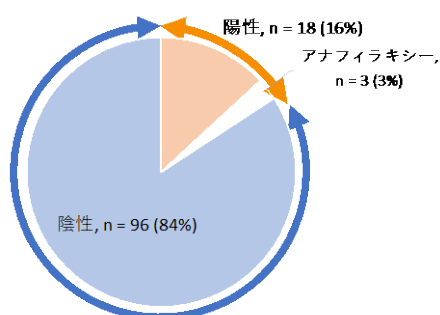


図 2 OFC 結果

判定困難の 2 名を除いた 114 名の解析

定型負荷食を自宅で摂取した結果について患者アンケートにより調査した。陰性者 96 例のうち、43 例(45%)から回答が得られ、43 例全員が明らかな症状なく摂取可能であった。

以上より、定型負荷試験食を用いた OFC は比較的安全に施行できることが明らかになった。今後も症例集積を継続する予定である。

研究課題 3: 成人食物アレルギー診療の実態調査

本研究では、成人の食物アレルギー診療の実態を「見える化」し、今後の課題を明らかにした上で、格差改善を図ることを目的とした。

日本アレルギー学会 アレルギー専門医教育研修施設を対象とし、「施設状況に関する調査」、「診療状況に関する調査」、「診療実態に関する

調査」の 3 つの調査項目に分け、IgE 依存性食物・食物関連のアレルギー患者の診療実態について調査した。

成人食物アレルギーの診療を行っているのは全体の約 6 割の施設であった。診療科別には、小児科ではすべての施設が、皮膚科では約 9 割の施設が食物アレルギーの診療を行っているのに対し、内科では約 4 割が食物アレルギーの診療を行っていないかった。食物アレルギー診療が行えない背景には、「経験のある医師がいない」ことや OFC を実施するための「マンパワー不足」などが理由として挙げられていた。調査結果から、内科における食物アレルギー患者の診療基盤の拡大が課題と考えられた。そのためには専門施設での研修や e-learning などによる知識と技術の補完、さらに医師以外のパラメディカルスタッフの養成など、これらの問題点の解決策について検討が必要である。また内科で小児期発症の食物アレルギー患者を診療している割合が低いことから、多くは小児科で青年期以降もフォローされていると考えられた。食物アレルギー患者の移行期医療を考えるうえで、OFC が実施可能な施設を有する内科、皮膚科との連携も必要と考えられた。

詳細は分担研究報告書に記した。

今回の調査結果を元に 2022 年度に「成人食物アレルギー診療に関する提言」を取りまとめていく予定である。

研究課題 4: 「OFC の手引き」の妥当性検討

本研究では食物経口負荷試験 (OFC) の手引き 2020」で提案された OFC の実施医療機関の選択のフローチャートの妥当性を検討し、OFC の安全性の向上を目指すことを目的とした。

研究代表施設および分担施設から 2019 年に実施した OFC 症例の臨床データを集積し、フローチャートに沿って「一般の医療機関」、「日常的に実施している医療機関」、「専門の医療機関」を選択した場合の OFC 陽性率、アナフィラキシー発症率を抗原別に求め、OFC 陽性のリスク因子について検討した。

鶏卵の少量 OFC、小麦の少量以下 OFC において、「OFC の手引き 2020」の「医療機関選択のフローチャート」は概ね妥当であった。一方牛乳の少量以下 OFC においては「日常的に実施している医療機関」及び「専門の医療機関」に相当する症例の陽性率が高く、フローチャートの見直しについて

検討を要する。いずれの抗原も「一般の医療機関」に相当する症例数が少ないため、引き続き検討が必要である。

D. 考察/E. 結論

2021年度は、成人食物アレルギーについてわが国ではじめて全国調査を行い、成人食物アレルギーの診療状況・診療実態を明らかにした。成人食物アレルギーの診療を行っているのは全体の約6割の施設に留まった。小児科ではすべての施設が食物アレルギーの診療を行っているのに対し、内科では約4割が食物アレルギーの診療を行っておらず、内科における食物アレルギー診療の強化が課題と考えられた。食物アレルギー診療が行えない背景には、「経験のある医師がいない」ことやOFCを実施するための「マンパワー不足」などが理由として挙げられており、これらの問題点を解決することが成人食物アレルギー診療の促進につながると考えられた。

「OFCの手引き」の妥当性については、鶏卵の少量OFC、小麦の少量以下OFCにおいて、「OFCの手引き2020」の「医療機関選択のフローチャート」は概ね妥当であった。一方牛乳の少量以下OFCにおいては「日常的に実施している医療機関」及び「専門の医療機関」に相当する症例の陽性率が高く、フローチャートの見直しについて検討を要する。いずれの抗原も「一般の医療機関」に相当する症例数が少ないため、引き続き検討が必要である。

医師向け診療サポートアプリの開発・実用化、共通プロトコールを用いたOFCについては、当初の予定通りに研究を実施する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし