

2. 食物アレルギー診断支援アプリ開発に関する研究

研究分担者 福永 興壺 慶應義塾大学医学部 教授
正木 克宣 慶應義塾大学医学部 助教
上条慎太郎 慶應義塾大学医学部 助教
森田久美子 慶應義塾大学医学部 助教

研究要旨

思春期以降の食物アレルギーに関しては決して有病率が低い疾患ではないものの、それを診断・評価できる医師や医療体制は乏しい。この状況を解決すべく、初診時に同疾患が疑われたときに非熟練医の診療を行うためのアプリケーションツールを開発した。

本研究ではこのツールの臨床的有用性と社会実装における問題点抽出のための研究を行うこととした。熟練医により作成した模擬症例を用いて、非熟練医を対象としてアプリ使用群と非使用群とでその症例を正しく評価できたかどうかについての検証を行うこととする。

A 研究目的

食物アレルギーは小児・成人問わず罹患率が上昇しており、また食生活や感作・曝露抗原の多様化により、食物アレルギーの性質も多様化・複雑化してきている。例えば花粉症に罹患すると、その花粉と近いタンパク構造をもつ野菜や果物に対する食物アレルギーを発症し、これは抗原交差性を原因とした「花粉・食物アレルギー症候群：PFAS」と呼ばれる。我々は令和2年に成人喘息患者400人を対象にインターネットを用いた食事関連アンケート調査を行ったが、その結果、

- ・喘息患者の3割に食物アレルギーが合併する
- ・喘息患者に合併する食物アレルギーのうち、1/3がPFASなどの抗原交差性が原因のアレルギーである。

ということがわかった（富保ら．呼吸器学会学術講演会．2021年4月）

このような背景を踏まえ、食物アレルギーの危険性を正しく評価すると同時に、必要最小限の食事制限にとどめるような判断ができる医師の育成が求められている。この診断のためには推理ゲームのような詳細・正確な病歴聴取と各種抗原交差性に関する網羅的な知識が不可欠であるが、食物アレルギー診療にはきちんと体系づけられた学習手段が存在せず、網羅的なIgE検査を提出してその結果（多くの偽陽性・偽陰性を含む）により誤診を下されているケースが多い。誤診された患者は偽陽性による不必要に厳しい食事制限により生活の質を落としている時もあるれば、偽陰性によりアナフィラキシーのリスクのある食材に対して摂取可という判断を下されている場合もある。

一方、昨今生活習慣病などの慢性疾患においてスマートフォンのアプリを臨床応用する動きがみられており、糖尿病や高血圧などにおいて薬物療法に上乗せでの効果を

認めており米国FDAが認可したものも存在する。食物アレルギーは罹患率が高く、一方で診療可能な専門医は極めて少ない。そのため、診断補助ツールにより食物アレルギー診療の裾野を広げることが重要であると考え、われわれは食物アレルギーを対象とした診断アプリケーション（Food allergy screening tool: FAST）を開発した。本研究ではそのアプリの正確性や臨床応用可能性についての検証を行うために、以下のように各年度の目標を立てて遂行した。

令和2年度：食物アレルギー診断アプリケーションの開発と臨床試験計画

令和3年度：熟練医による模擬症例作成とレビュー

令和4年度：模擬症例を用いた医師を対象としたアプリの正確性の検証試験

研究方法

① 熟練医による模擬症例作成とレビュー

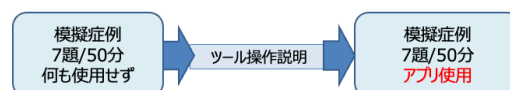
まず成人食物アレルギー経験100例以上の熟練医により模擬症例を作成する。以下の医師の協力を得て模擬症例を作成し、お互いのレビューを経ることにより複数の熟練医が合意した問題を作成した。

- ・昭和大学：鈴木慎太郎、今井孝成ら
- ・慶應義塾大学：富保紗希
- ・順天堂大学：伊藤潤、原田紀宏
- ・聖隷横浜病院：渡邊直人
- ・ふくお小児科アレルギー科：富久尾航

②-1 医師を対象とした試験（予備試験）

- A) 専門医（非熟練医）
- B) 非専門医

を慶應義塾大学、三重病院、昭和大学、順天堂大学より協力者を募集した。本研究費より1人あたり20,000円の謝礼を支払った。衛生学公衆衛生学・佐藤泰憲、総合診療科・安藤崇之らと協議し、以下のような試験デザインとした。



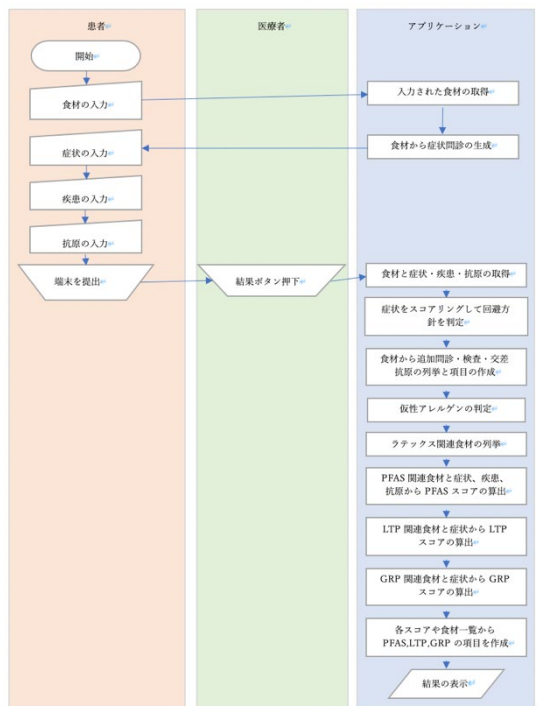
模擬症例を用い、A、Bの各群でアプリを使用したときとしないときとで模擬症例の設問への正答率を比較し、アプリ使用時のフィジビリティについても確認した。

②-2 医師を対象とした試験（本試験）

②-1で得た結果をもとに、次にツールを使用した群と使用しなかった群の2群に分けた比較対照試験を行う。こちらはプライマリアケア医や初期研修医も含める形とし、ツール使用群と非使用群とに無作為化した後、各群の参加者は模擬症例4問を40分間で回答した。本研究費より1人あたり10,000円の謝礼を支払った。

研究結果

開発した食物アレルギー診療支援アプリケーション(FAST)の仕組みを下に示す。



このように、医療者が本来考えるべき各種抗原交差反応をアプリが代わりに検討・提示するシステムを開発したことを2021年3月の日本アレルギー学会地方会で発表した。

また、成人食物アレルギーの喘息患者における推定有病率・合併率が3割にのぼり、これらの中には花粉・食物アレルギー症候群を含む抗原交差性を病態の原因とした食物アレルギーが4割を占めることを2021年4月の日本呼吸器学会学術講演会および2022年4月の日本呼吸器学会学術講演会で発表した。

① 熟練医による模擬症例作成とレビューについて

熟練医により作成・レビューした問題は「解いて学ぶ おとなの食物アレルギー」(文光堂)として刊行物にまとめた。

さらにこの症例から15題を選び、執筆者以外の熟練医も加えて回答を得たところ、このうち7題で特に高い回答の一致率(80%以上)が得られたため、この7題を②の試験に利用することを決定した。

ケース1: カバノキ科花粉への感作によるピーナッツアレルギー

ケース2: 甲殻類アレルギー

ケース3: ソバアレルギー

ケース4: 小麦アレルギー

ケース5: 小麦依存性運動誘発アナフィラキシー

ケース6: カシューナッツアレルギー

ケース7: ラテックス・フルーツ症候群

②-1 医師を対象とした試験：予備試験について

41人からデータを収集した。7題中2題はアプリを使用せずとも熟練医との回答一致率が85%以上あり、評価対象外とした。他の5問中3問でアプリ使用により完答者の割合が2倍近くに有意に上昇した(図1)。また、誤診につながる可能性のある網羅的検査の選択率の減少も見られた(図2)。なお、41人全員が「実臨床でアプリを使用したい」と回答した。

図1 熟練医との回答一致率

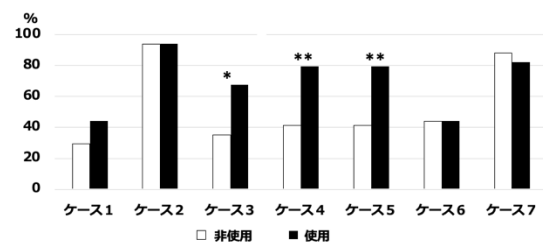
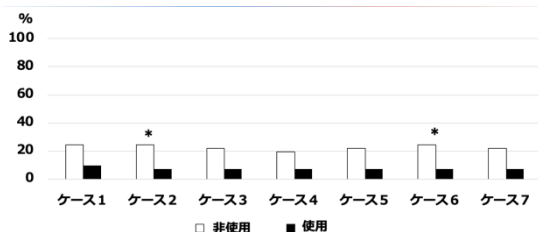


図2 網羅的検査の選択率



② -2 医師を対象とした試験：本試験について

予備試験の結果を受け、以下の4問を対象に無作為化比較対照試験を行った。

ケース1：カバノキ科花粉への感作によるピーナッツアレルギー

ケース2：ソバアレルギー

ケース3：小麦依存性運動誘発アナフィラキシー

ケース4：カシューナッツアレルギー

参加同意を得た138人中130人より回答を得た。全正解選択率は4題平均でアプリ使用群(63人)では50%であった一方、アプリ非使用群(67人)では28%にとどまった

($p < 0.001$)。各症例での結果を図3, 4に示す。ケース4(カシューナッツアレルギー)以外では熟練医との回答一致率(図3)やView-39選択率(図4)に有意な差が確認された。

図3 各症例問題の正答率

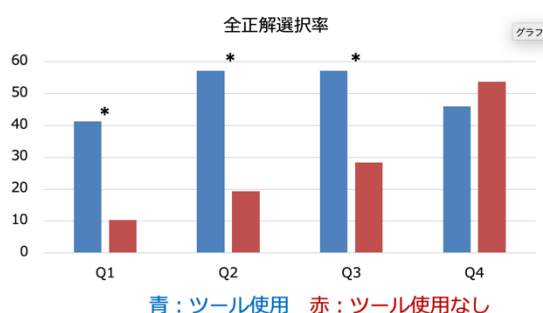
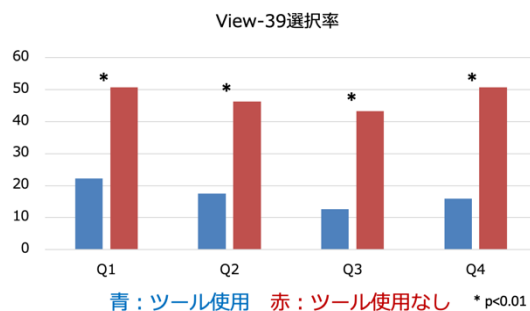


図4 多項目検査を選択した割合



考察

本食物アレルギー診断アプリが改良され、その正確性が科学的に証明されることにより、多くの医療機関で正しい食物アレルギーのスクリーニングがなされることになる。それにより食物アレルギーと誤診をされて不必要な食事制限をかけられていた患児・患者が減り、一方で重篤なアナフィラキシーの原因を見落とされる可能性が減少すると考える。これによって食物アレルギー患者も自宅のみならず旅先や会食などでも「安心して食を選び、楽しむ」ことができるようになる。また、食物アレルギーの中にはLTPアレルギーやGRPアレルギーといって複数の果物・野菜に対してアナフィラキシー反応を起こしうる病態があり

(前者はリンゴ・モモ・ウメなど、後者はオレンジ・モモなど) これらの病態が正しく診療される機会が増えると考えられる。また、現在は医師が使用することを想定しているツールであるが、問診情報ベースから暫定診断を導くことができるツールであり、入力情報に特別な検査結果は含まれていないため、将来的には患者が使用して自らのアレルギー状態を自己診断・把握するためのツールとして発展させられる可能性がある。

また、本研究の②-2では非専門医のみならず初期研修医や医学生も対象としたが、これらすべての群で同様な結果が得られた。すなわち、臨床経験や知識の量に関わらず均質な結果を導き出したことから、本ツールの使用は思春期・成人食物アレルギーの診療の質の均てん化に寄与する可能性が考えられた。

一方で、本研究では模擬症例と google form とを用いて選択回答形式で行っている。実際の外来診療では自身で行った病歴聴取に基づいて鑑別疾患や検査項目を決定する必要があり、そのような診療行為までも含めては評価できない点が本研究の限界である。

結論

気管支喘息患者を中心に成人食物アレルギーの有病者は多く、一方で食物アレルギー診療に精通した医師は少ないことから、本ツールの社会的意義が考えられる。

模擬症例を用いて行った単群介入試験 (②-1) および無作為化比較対照試験 (②-2) の結果から、アプリの使用により非専門医の診療が熟練医の水準に近づく可能性がある。

健康危険情報

本アプリは医師が診断時において使用するものであり、患者に対して直接アプリが何かの行為を働きかけたりするわけではなく、本質的には危険情報はないと考える。ただし使用する医師に対して十分その有用性とともに関界についても周知する必要がある。

あり、その面でも本研究班での調査を必要とする。

研究発表

鈴木慎太郎、正木克宣、解いて学ぶ「おとな」食物アレルギー：思春期～成人の食物アレルギー43の Case Study 文光堂 2021

富保紗希、正木克宜、田野崎貴絵、西江美幸、渡瀬麻友子、松山笑子、林玲奈、栗原桃子、笹原広太郎、砂田啓英也、浅岡雅人、秋山勇人、入江美聡、加畑宏樹、内山美弥、各務恵里菜、花井彰剛、野尻哲也、福永興壺

成人喘息患者における食物アレルギー合併調査(最終報告) 第62回日本呼吸器学会学術講演会. 2021年4月23日

正木克宜、富保紗希、上條慎太郎、西江美幸、田野崎貴絵、中崎寿隆、森田久美子、加畑宏樹、福永興壺. 食物アレルギー診断支援アプリ・Food Allergy Screening Tool: FAST

第5回日本アレルギー学会関東地方会. 2021年3月27日

富保紗希、正木克宜、田野崎貴絵、西江美幸、松坂雅子、浅岡雅人、笹原広太郎、秋山勇人、砂田啓英也、入江美聡、奥隅真一、加畑宏樹、内山美弥、野尻哲也、花井章剛、福永興壺. 成人喘息患者食生活調査データによる食物アレルギー合併の実態把握. 第61回日本呼吸器学会学術講演会. 2021年4月23日

正木克宜、富保紗希、上條慎太郎、安藤崇之、加畑宏樹、佐藤泰憲、原田紀宏、鈴木慎太郎、藤澤隆夫、福永興壱。成人食物アレルギー診療支援アプリの開発と有用性の検証。日本内科学会総会・講演会。2023年4月16日

富保紗希、正木克宜、田野崎貴絵、西江美幸、渡瀬麻友子、松山笑子、林玲奈、栗原桃子、笹原広太郎、砂田啓英也、浅岡雅人、秋山勇人、入江美聡、加畑宏樹、内山美弥、各務恵理菜、花井彰剛、野尻哲也、福永興壱。成人喘息患者における食物アレルギーの合併調査(最終報告)。2022年4月22日

小西駿一郎、正木克宜、上條慎太郎、安藤崇之、富保紗希、小山薫、大津陽、林玲奈、松山笑子、栗原桃子、加畑宏樹、宮田純、寺井秀樹、佐藤泰憲、森田久美子、伊藤潤、原田紀宏、鈴木慎太郎、藤澤隆夫、福永興壱。思春期・成人食物アレルギー診療支援アプリの開発と有用性の検証。日本アレルギー学会学術大会。2023年10月(予定)

富保紗希、正木克宜、上條慎太郎、鈴木慎太郎、伊藤潤、安藤崇之、加畑宏樹、宮田純、森田久美子、明石真幸、原田紀宏、藤澤隆夫、福永興壱。アレルギー専門医を対象とした思春期・成人食物アレルギーの診療内容に関する調査研究。日本アレルギー学会学術大会。2023年10月(予定)

知的財産権の出願・登録状況

弊整理番号：KOU20P001

出願日：2020/10/02

出願番号：特願2020-167699号

発明の名称：情報処理装置及びプログラム

出願人：学校法人慶應義塾

優先権主張出願期限日：2021/10/02

出願審査請求期限日：2023/10/02

ただし、上記のように知的財産権を出願しているが、本アプリの開発において本研究班での費用や人的支援は受けていない。

(本研究班では開発したアプリの validation や適応を検討することとなっている)