

「アレルギー」

■特集の背景と目的

多面的かつ横断的、持続的な対応が求められるアレルギー診療のエッセンス

アレルギー疾患は、今や国民の2人に1人が有する国民病ともよばれ、増加傾向にあることが指摘されています。乳児から成人まで、小児科、内科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科など多くの科にわたり、また医療機関だけではなく、地域のコミュニティにおいてもそれぞれの立場で対応が求められています。そして、一人の経過においてもさまざまな形での疾患が表出し、日々の生活や生命にもかかわる疾患が含まれていることが特徴です。

本特集では、臨床に即した切り口からアレルギー疾患を取り上げ、診療のコンセプトを知り、アレルギーの専門家の思考回路も理解できるものを目指しました。アレルギー疾患を診るための考え方を学べるものとして、ぜひ診療にお役立てください。

はじめに|多面的かつ横断的、持続的な対応が求められるアレルギー診療のエッセンス

- 川畑 仁人 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

総論

1 アレルギーの基礎研究：遺伝要因、環境要因を解明する知見の臨床応用が期待される

- 井上 なつき 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 分子遺伝学研究部/東邦大学医療センター大橋病院 耳鼻咽喉科
- 廣田 朝光 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 分子遺伝学研究部
- 玉利 真由美 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 分子遺伝学研究部

<ダイジェスト>

アレルギー疾患は近年増加傾向であるが、その発症には、遺伝要因と環境要因が複雑にかかわっており、それらを解明する研究が進んでいる。

疾患のかかりやすさや検査値などの形質ごとに、遺伝バリエーションの頻度を網羅的に調べるゲノムワイド関連解析genome wide association study (GWAS) も、世界で広く行われており、アレルギー関連疾患においても多数の関連領域が同定されている。一方、エピジェネティクスepigeneticsにより、ゲノム領域の機能制御機構が明らかとなり、両者を統合した病態の理解が進んでいる。

また、環境要因との境界である上皮バリアの免疫学的な知見、マイクロバイームmicrobiomeの知見などが蓄積され、アレルギーの新たな予防法や治療法の開発が期待されている。

本稿では、最近のアレルギー研究のなかから、それらに関連する知見について概説する。

2 アレルギーの病態生理：病態生理の理解は治療選択に直結する

- 今村 充 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

<ダイジェスト>

生体は感染症から身体を防御するため、さらには、悪性腫瘍など異常な自己の細胞から個体を守るために免疫機構を発達させてきたと考えられる。免疫機構が破綻して、正常な自己の細胞・組織を障害するようになったものが自己免疫疾患であり、本来無害な外来抗原を攻撃して有害な免疫反応が起きてしまうのがアレルギー疾患である。

アレルギー疾患において中心的な役割を果たす免疫機構は、本来は原虫・寄生虫感染に対する防御機構として発達しているものが多い。免疫グロブリンE (IgE)、インターロイキン (IL) -4, IL-5などを標的とした生物学的製剤がアレルギー疾患において近年使用可能となり、病態生理の理解は治療選択に直結する。

本稿では、アレルギー疾患一般に共通する病態生理について、最新の知見を交えて概説する。

3 アレルギーの検査・診断総論：問診と合わせて理論的に検査を選択していくために

- 長瀬 洋之 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

<ダイジェスト>

総合診療を行う外来では、アレルギー疾患の原因検索にあたり、どのようにアプローチすべきか、困ることが多い。アレルギー反応にはI型からIV型まで存在する。疾患の病態がどの反応によるかを理解し、検査を選択できるようにしておきたい。また、疾患別にどのような原因アレルゲンが関与しているかを理解しておくことも、問診のうえで重要である。

4 アレルゲン免疫療法：薬物療法とは異なり、疾患の自然経過を修飾する可能性を有する

- 中込 一之 埼玉医科大学呼吸器内科・アレルギーセンター
<ダイジェスト>

アレルゲン免疫療法は、アレルギー疾患における免疫学的寛解を期待できる現在唯一の治療法である。古くから皮下注射による免疫療法subcutaneous immunotherapy (SCIT) が主に施行されてきた。免疫療法には、病態の根本に存在するアレルゲン特異的Th2型免疫応答の制御を治療標的とし、疾患の自然経過を修飾する可能性を有する点で、薬物療法とは異なった意義が期待できると考えられる。

免疫療法のアレルギー治療における期待と評価は国際的には高まりつつあるが、日本ではしばらく標準化ダニアレルゲンが薬価収載されていなかったこと、本療法を施行できる施設あるいはアレルギー専門医が少ないことなどから、これまでSCITは十分に施行されてこなかった。

近年、日本でもアレルゲン免疫療法の効果や安全性を高めるアプローチが行われてきた。例えばスギおよびダニでは、アレルゲンの均質化・標準化が行われた結果、治療効果が安定した。また、安全性を高める手段として舌下免疫療法sublingual immunotherapy (SLIT) が導入された。これらを背景に、日本アレルギー学会により「スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き」「ダニアレルゲンにおけるアレルゲン免疫療法の手引き」が、免疫療法の適正使用を目的として作成された。

本稿では、これらの手引きなどに基づき、アレルゲン免疫療法について概説する。

各論

5 成人喘息（アトピー性/非アトピー性）：現在の症状の安定化と将来の呼吸機能低下リスクの回避が重要

- 黨 康夫 国際医療福祉大学医学部 呼吸器内科学
<ダイジェスト>

ひとくちに成人喘息といっても、その集団は均一なものとはいえない。成人してから発症した喘息、小児喘息からの持ち越し、小児喘息の既往がありいったん治癒後に再燃したもの、があり、それぞれの集団でフェノタイプ（表現型）が異なることから、治療方針にもカスタマイズが必要となる。

6 難治性喘息・重症喘息①：症例で学ぶ治療戦略：Section 1～4

- 飯尾 純一郎 済生会熊本病院 救急総合診療センター
- 藤谷 茂樹 聖マリアンナ医科大学 救急医学/東京ベイ・浦安市川医療センター
<ダイジェスト>

重症喘息とは、治療のアドヒアランスが良好にもかかわらず、反応しない病態であり、生物学的製剤が必要となる疾患群で、ICUで管理するようないわゆる気管支喘息の重積発作とは区別される。本稿では、難治性喘息と重症喘息の定義を確認し、難治性喘息から重症喘息を診断するまでのアプローチを、フローチャートに沿って解説する。

6 難治性喘息・重症喘息②：重症喘息と診断できたら：Section 5, 6

- 飯尾 純一郎
- 藤谷 茂樹
<ダイジェスト>

本稿では、難治性喘息から重症喘息と診断したのちの流れについて解説する。前章で述べたように、難治性喘息から重症喘息と診断するまでにはかなり長い道のりがある。ようやく重症喘息と診断してからは、フェノタイプ分類が非常に重要となる。そのなかでもType 2サイトカインが関与している病態を検出することが、重症喘息治療において非常に重要な作業となる。

前章で記載したSection 1～4以降の内容であるため、Section 5から診断、治療が始まる。

7 気管支喘息（特殊型）：ACO, AERD, ABPM, EGPA, 職業性喘息における診断と治療

- 谷口 正実 湘南鎌倉総合病院 免疫・アレルギーセンター
<ダイジェスト>

喘息COPDオーバーラップ (ACO), アスピリン喘息 (AERD), アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM), 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA), 職業性喘息は、成人喘息における代表的な喘息亜型である。その合併率は、ACO: 30%, AERD: 5～10%, ABPA: 2%, EGPA: 0.6%, 職業性喘息: 数%である。各喘息亜型ともに重症化しやすく、治療法も異なるため、成人喘息では各病態を理解したうえでの診断と治療が大切である。

8 アレルギー性鼻炎：症状や鼻内所見に加え、誘因の詳細な問診が大切

- 菊田 周 東京大学医学部 耳鼻咽喉科
<ダイジェスト>

アレルギー性鼻炎は国民の約4割が罹患し、その罹患数は近年増加傾向にある。抗原曝露が誘因となるI型アレルギー疾患であり、反復性のくしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉を三主徴とする。アレルギー性鼻炎は、スギ花粉によって引き起こされる季節性アレルギー性鼻炎と、ダニ、ハウスダストが原因となって引き起こされる通年性アレルギー性鼻炎に分けられる。治療に際しては、病態や症状に応じて適切に薬を選択することが、症状を制御するうえで大切である。

本稿では、アレルギー性鼻炎の病態生理から鑑別診断、および治療法について解説する。

【コラム①】慢性副鼻腔炎：好酸球性副鼻腔炎を中心に

- 菊田 周

<ダイジェスト>

慢性副鼻腔炎は、粘性鼻汁や鼻閉など、副鼻腔に起因する慢性的な炎症が12週間以上持続する状態である。慢性副鼻腔炎には、鼻閉や嗅覚障害が出現しやすく、鼻茸を伴うタイプと、副鼻腔炎症状が比較的軽い、鼻茸を伴わないタイプの2つがある。

本稿では、慢性副鼻腔炎の病態生理、鑑別診断、治療法について解説する。

9 アレルギー性結膜疾患：分類と診断、点眼薬を中心とした治療法

- 三村 達哉 帝京大学医学部 眼科学講座

<ダイジェスト>

アレルギー性結膜疾患allergic conjunctivitis disease (ACD) は、I型アレルギー反応による結膜の炎症性疾患である。異種の抗原の結膜への曝露によって、生体内で特異的な免疫反応が起きることによって生じる、結膜の炎症を総称した疾患で、その病型により、①アレルギー性結膜炎（季節性・通年性）、②アトピー性角結膜炎、③春季カタル、④巨大乳頭結膜炎に分類される。即時型としては、花粉などの季節性アレルギーや、ハウスダストなどによる通年性アレルギーなどにより引き起こされるアレルギー性結膜炎がある。

抗アレルギー点眼薬で治療するが、重症化した場合には免疫抑制点眼薬やステロイド点眼薬を併用する。ステロイド点眼薬で治療する場合には、副作用として眼圧上昇による緑内障の発症に注意する必要がある。血清中および涙液中の抗原特異的IgE抗体を測定する研究も行われており、今後の抗原特異的免疫療法への利用が期待されている。

本稿では、ACDの分類と診断、そして各病態に合わせた治療法について解説する。

10 アトピー性皮膚炎：治療は皮膚の炎症を抑え、バリア機能を修復すること

- 門野 岳史 聖マリアンナ医科大学 皮膚科学

<ダイジェスト>

アトピー性皮膚炎は、Th2サイトカインを主体とするアレルギー疾患であり、日本経済の高度成長に伴い患者数が増加した。従来は免疫異常が主体と考えられていたが、アトピー性皮膚炎患者に天然保湿因子であるフィラグリン遺伝子の変異が高頻度にみられたことより、皮膚のバリア機能の破綻も、アトピー性皮膚炎の発症に重要であることがわかってきた。

アトピー性皮膚炎の従来の治療は、ステロイドやタクロリムスの外用療法が中心であった。しかしながら、近年IL-4受容体に対する生物学的製剤が登場し、また新たな薬物が続々と登場予定であることから、治療の変革期を迎えつつある。

11 蕁麻疹：最新の病型分類に沿った治療が求められる

- 猪又 直子 横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学

<ダイジェスト>

蕁麻疹は、日常診療で遭遇する機会の多い皮膚疾患であり、生涯罹患率が約10%といわれている。日本初の『蕁麻疹診療ガイドライン』が2005年に策定されて以来、蕁麻疹診療の標準化が進んできた。本ガイドラインは2011年に1回目の改訂が行われ、2018年に2回目の改訂を終えた。2018年の改訂では、国際ガイドラインとの整合性をとりながら日本の現状に即したものに更新され、具体的な行動指針も加えられている。

本ガイドラインの改訂ポイントには、診療の要となる病型分類や治療に関するものが含まれる。病型分類では、慢性蕁麻疹の定義や、血管性浮腫の細分類が改訂された。また、治療アルゴリズムに、生物学的製剤のオマリズマブが組み込まれた。

本稿では、国際的な動向を反映したガイドライン2018に基づいた蕁麻疹診療について解説する。

【コラム②】血管性浮腫：遺伝性や後天性、薬剤誘発性も念頭におく

- 大岡 正道 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

<ダイジェスト>

血管性浮腫は自然軽快する限局性の皮下あるいは粘膜下の浮腫である。血管性浮腫には、限局性で蕁麻疹を伴うものと、アナフィラキシーによるものが含まれる。これらを鑑別することが血管性浮腫を診察するうえで大切である。また、200床以上の病院への調査票による全国調査を行ったところ、411名の血管性浮腫患者が報告され、そのうち遺伝性血管性浮腫hereditary angioedema (HAE) は59名で、全体の15%（うち13%がI、II型）となっており、理解しておくことが重要である。

12 食物アレルギー：抗原特異的IgE検査陽性≠食物アレルギー

- 犬尾 千聡 神奈川県立こども医療センター アレルギー科

<ダイジェスト>

食物アレルギーは、いくつかの臨床型に分類され、それぞれで発症年齢、原因食物、臨床症状、予後が異なる。診断においては、一般的に行われている抗原特異的IgE検査の感度は高いものの、特異度が低く、病気を否定するには有用だが、診断確定には注意が必要である。

13 アナフィラキシー：アドレナリンの投与の遅れは死亡リスクの上昇につながる

- 原田 広顕 東京大学医学部 アレルギー・リウマチ内科
<ダイジェスト>

アナフィラキシーは、それまで健康に過ごしていた人が、発症後まもなく死に至る可能性もある、全身性の急性過敏反応である。発症の誘因やそのメカニズムもさまざまあれば、発症・重症度にかかわるリスク因子も複数存在し、現れる症状もまたさまざまである。アナフィラキシーに遭遇した医師は、それを正しく認識し、迅速に治療に取り掛からねばならない。

本稿では、そのために必要な診断と治療について解説し、さらに症状が落ち着いたのちの患者のマネジメントについても言及する。

14 薬剤アレルギー：個別医療の考え方で患者に接する必要がある

- 山口 正雄 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科（呼吸器）
<ダイジェスト>

薬剤アレルギーは、できれば目の前で起こってほしくないと誰もが考えるが、診療を続けているかぎり無縁ではいられない。薬剤アレルギーを診断するためには、問診で詳細な病歴と薬剤内服歴を把握し、照合しなくてはならず、症状だけから診断に至ることは不可能である。薬剤アレルギーの症状がちょうど生じているときは、診断ならびに症状緩和と原因薬剤中止を早急に行う必要がある。しかし、普段の診療では、薬剤アレルギーの疑いがある患者が診察室に来て、自分は本当に薬剤アレルギーなのか、そして今後の投薬における注意点を尋ねてくるといった場面のほうが多い。患者ごとの違いが大きく、層別化は容易ではないため、個別医療の考え方で患者に接する必要がある。