

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指  
した早期診断基準と早期治療法の確立及びその  
有効性と有害事象の評価に関する総合的研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大田 健

平成19年(2007)年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する総合的研究  
大田 健・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

### II. 分担研究報告

1. 成人気管支喘息の早期診断・治療指針の作成と評価早期治療指針の作成と環境中アレルゲン同定、モニタリング法の開発に関する研究  
秋山一男・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
2. アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究  
福田 健・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
3. アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究  
山口正雄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15
4. アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究  
森川昭廣・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
5. アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究-小児気管支喘息の早期治療指針-  
近藤直実・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
6. 小児気管支喘息の早期診断・治療指針の作成と評価に関する研究  
眞弓光文・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
7. アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針-食物アレルギー-  
海老澤元宏・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
8. アトピー性皮膚炎の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究  
岡本美孝・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32

9. アトピー性皮膚炎の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準  
と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究  
池澤善郎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

III. 研究成果の刊行に関する一覧表  
書籍・雑誌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37

IV. 添付資料

添付資料 1 : 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業  
アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療  
指針

添付資料 2 : Easy Asthma Program (EAP)

添付資料 3 : Asthma Control Test (ACT) 喘息コントロールテ  
スト

添付資料 4 : 喘息日誌

添付資料 5 : 喘息死ゼロ作戦の実行に関する提言

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）

総括・分担研究報告書

アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の

確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究

主任研究者 大田 健

帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 教授

#### 研究要旨

本研究では、各疾患の早期診断と早期治療の実現を目指す。とくに喘息を主たる対象疾患として、自己管理による疾患のコントロールと喘息死ゼロを目指す。診断や治療における病診連携、及び専門医と一般医との連携を具体的に提言し、喘息死ゼロ作戦に寄与する。

アレルギー疾患の早期診断と早期治療を目指した診療指針を作成する。喘息について、実用的で簡便な問診票の作成、重症度とコントロールの状態を把握するための問診票の作成により自己管理の方法を具体化する。診断や治療における病診連携、及び専門医と一般医との連携についても具体的に提言し推進する。基礎研究では、喘息の発症、重症度、予後などに関連する遺伝子の追求、環境中のアレルゲンが定量できる高感度で簡便な方法の開発を行い、臨床に有用な新しい指標として確立する。また新しい抗原曝露試験の確立も目指す。

アレルギー疾患に関する早期診断と早期治療を目指した診療指針を完成した。医師向け喘息問診票については、Easy Asthma Program™をもとに、JGL2006の重症度の分類（未治療と治療中の場合）を考慮して作成した。患者向けコントロール評価のための問診票は、簡便で科学的評価も終えている喘息コントロールテスト（ACT）を用いることにした。ACTのとPEFが記入可能になった喘息日記を作成した。喘息死ゼロ作戦の実行に関する提言を作成した。喘息の表現型や重症度などを網羅するDNAチップの作製を開始した。微量検体による高感度アレルゲン測定法を確立した。免疫不全マウスに患者のリンパ球を移入し、抗原誘発試験を施行する方法を考案した。

初年度で、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、「医師向け喘息問診票」、「患者向けコントロール評価のための問診票」、「喘息日記」、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する提言」を計画通り完成することができた。喘息に関連する遺伝的背景の把握をめざすDNAチップの作製、環境中のアレルゲン量の高感度測定法の確立、マウスによる抗原曝露誘発試験法の確立の各プロジェクトも順調に進行している。次年度以降の実験計画遂行の準備が整ったと言える。

分担研究者

秋山 一男

独) 国立病院機構相模原臨床センター  
センター長

足立 満

昭和大学医学部第一内科

教授

福田 健

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

教授

山口 正雄

東京大学医学部アレルギー・リウマチ内

科 助手

森川 昭廣

群馬大学大学院医学研究科小児生体防

禦 教授

近藤 直実

岐阜大学医学部小児病態学

教授

真弓 光文

福井大学医学部小児科学 教授

海老澤 元宏

独) 国立病院機構相模原臨床センター

アレルギー性疾患研究部 部長

岡本 美孝

千葉大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉

科学 教授

池澤 善郎

横浜市立大学医学部皮膚科学/大学院

医科学研究科環境免疫病態皮膚科学

教授

は明らかでなく、適切な治療戦略による疾患のコントロールが診療の目標となる。またアレルギーの同定と回避が、薬物療法とともに治療において重要である。従って、アレルギー疾患では、疾患のコントロールを得るために、医師と患者との連携が特に重要であり、患者個々のアレルギーおよび重症度に応じた個別の治療戦略と自己管理による毎日の実行が治療の成功の鍵となる。また診断や治療に苦慮する場合には、円滑な病診連携、専門医と一般医との連携が重要である。そして治療の実行に当たっては、その有効性と安全性を適切に評価することが必要である。以上のようなアレルギー疾患の診療を実現するために、本研究では、各疾患の早期診断と早期治療を目指して、診断基準、重症度の判定基準、そして重症度に合わせた早期治療の指針を作成する。さらに本研究では、とくに喘息を主たる対象疾患として位置付け、自己管理による疾患のコントロールを可能にすることを旨とする。また、診断や治療における病診連携、及び専門医と一般医との連携についても、喘息死ゼロ作戦の評価委員会として具体的に提言し、適切な連携を推進して喘息死ゼロ作戦の実行に寄与する。

本研究の中の基礎研究では、喘息の発症、重症度、予後などに関連する遺伝子の追求、環境中のアレルギーのアレルゲンが定量できる高感度で簡便な方法の開発を行い、臨床に有用な新しい指標として確立する。また新しい抗原曝露試験の確立も目指す。以上の結果は、適切で精度の高い早期診断、重症度や予後の判定、早期治療などの実現をもたらすことに寄与するものと期待される。

## B. 研究方法

アレルギー疾患では、適切な治療戦略による疾患のコントロールが診療の目標となる。またアレルギーの同定と回避が、薬物療法とともに治療において重要である。本研究では、各疾患の早期診断と早期治療を目指して、診断基準、重症度の判定基準、そして重症度に合わせた早期治療の指針

## A. 研究目的

主なアレルギー性疾患には、喘息、花粉症（アレルギー性鼻炎）、アトピー性皮膚炎、食物等アレルギーが挙げられるが、いずれの疾患も国民の全年齢層にわたって増加傾向がみられ、多くの国民を苦しめている。いずれの疾患も治癒する方法

を作成する。

さらに本研究では、とくに喘息を主たる対象疾患として位置付け、自己管理による疾患のコントロールの実現を目指す。その手段としては、医師向け喘息問診票と患者向けコントロール評価のための問診票、および喘息日記を作成し、実際に活用して有用性を検証する。また病診連携のネットワーク構築を実行する。

また、診断や治療における病診連携、及び専門医と一般医との連携についても、喘息死ゼロ作戦の評価委員会として具体的な案を作成し、作戦の実行に向けて提言する。

適切で精度の高い早期診断、早期治療などの実現に向けて基礎研究では、喘息の発症、重症度、予後などに関連する遺伝子のDNAチップを作成し、環境中のアレルゲンが定量できる高感度で簡便な方法を開発し、マウスによる新しい抗原曝露試験を確立する。

## C. 研究結果、考察

### 1. アレルギー疾患に関する診断基準、重症度の判定基準、及び重症度に合わせた早期治療の指針の作成

主なアレルギー性疾患である喘息、花粉症（アレルギー性鼻炎）、アトピー性皮膚炎、食物等アレルギーについて、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」と題した指針を作成した(添付資料1)。

#### a) 気管支喘息

喘息については、喘息予防・管理ガイドライン2006 (JGL2006)、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 (JPGL2005)、昨年度までの厚生労働科学研究班の福田班の成果などを踏まえて以下の分担により作成した。

- |             |                   |
|-------------|-------------------|
| 1) 早期診断基準   | 成人：福田 健           |
|             | 小児：真弓 光文          |
| 2) 重症度の判定基準 | 成人：足立 満           |
|             | 小児：森川 昭廣          |
| 3) 早期治療の指針  | 成人：秋山 一男、<br>大田 健 |

小児：近藤 直実

#### b) 花粉症（アレルギー性鼻炎）

花粉症は、鼻アレルギー診療ガイドライン2005を基盤に、岡本 美孝が作成した。

#### c) アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は、アトピー性皮膚炎ガイドライン2006を基盤に、池澤 善郎が作成した。

#### d) 食物等アレルギー

食物等アレルギーは、食物アレルギーと薬物アレルギーとから構成されている。食物アレルギーは、昨年度までの海老澤班の成果を基盤に、海老澤 元宏が作成した。薬物アレルギーは、この分野の第一人者である山口 正雄が作成した。

以上の分担で作成したものについて班会議を開催して全員で討議し、大田 健が最終的な監修を行ない完成した。

## 2. 医師向け喘息問診票と患者向けコントロール評価のための問診票の作成

### a) 医師向け喘息問診票の作成

医師向け喘息問診票については、非専門医にも利用できる簡便で実用的なものを目指し、喘息の診断のための問診に用いるものと、重症度の評価に用いるものを作成した。喘息の診断のための問診票は、今回作成した「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、ATS-DLDの日本語版問診表をもとに、JGL2006の診断の目安を考慮して作成した。また、喘息の重症度の評価に用いる問診票は、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、Easy Asthma Program™の日本語版をもとに、JGL2006の重症度の分類（未治療の場合と治療中の場合）を考慮して作成した(添付資料2)。いずれの問診表も内科医と小児科医の班員による全員参加型の形式で最終案をまとめた。

### b) 患者向けコントロール評価のための問診票の作成

患者自身が喘息の状態を評価するだけでなく、担当医も患者の状態を把握するために有用な問

診票を目指す。すでに海外で作成され科学的評価がなされている Asthma Control Test™ の日本語版（喘息コントロールテスト）をもとに、JGL2006 のコントロールの目標を考慮して作成を試みた。しかし、簡便で科学的評価も終えていることから、新たに作成するのではなく、喘息コントロールテスト (ACT) を用いることにした(添付資料 3)。来年度以降の喘息コントロールの評価には、ACT とピークフロー (PEF) を用いる方針である。

### 3. 喘息日記の作成

ACT の点数と PEF の測定値が記入可能になった喘息日記を内科医と小児科医の班員により作成した(添付資料 4)。

### 4. 病診連携のネットワーク構築

班員の関連する医療施設を中核として地域の医師会の協力のもとに病診連携のネットワークを構築することを開始した。

### 5. 喘息死ゼロ作戦の実行に関する提言の作成

喘息死ゼロ作戦評価委員会を編成し、会議とメールによる討議により「喘息死ゼロ作戦の実行に関する提言」を作成した(添付資料 5)。喘息死ゼロ作戦評価委員会のメンバーは下記の通りで、成人および小児の気管支喘息に関する専門家、日本医師会担当理事、患者会代表から構成されている。

喘息死ゼロ作戦評価委員会メンバー

医学専門家：大田 健、秋山一男、足立 満、森川昭廣、西間三馨、宮本昭正

日本医師会：内田健夫

喘息患者会：栗山真里子

### 6. 基礎的研究

#### a) 喘息に関連する遺伝的背景の把握

体質という用語で表現される遺伝的背景の把握をめざして、喘息の表現型や重症度などを網羅する DNA チップの作製の最初の段階として、こ

れまでの成果を総括した。近藤 直美によりすでに DNA チップは検討が開始され特許申請されているが、インターロイキン 12 受容体 (IL-12R)  $\beta$ 1 鎖エクソン 10 遺伝子、ロイコトリエン C4 (LTC4) 合成酵素遺伝子、IgE 産生抑制系受容体遺伝子が含まれる。さらに加えるものとして、我々の研究も含めて有意性を認めた TGF- $\beta$ 、MIF、RANTES、TARC、IL-13、IL-18、などのプロモーター遺伝子、*PAI-1*、*EGFR*、*FCER1* (Fc $\epsilon$ RI $\beta$ )、*IL-17*、*TLR-5*、*UGRP-1* 遺伝子、*ADAM33* 遺伝子を候補として選択した。いずれも、アレルギー、アレルギー性気道炎症、気道リモデリング、自然免疫などにおいて機能的に関与していることが明らかな遺伝子であり、その網羅的な検討は喘息に関連する遺伝的背景を明らかにする上で有用であることが期待される。作製する DNA チップは、次年度に臨床的な検証を行ない、その意義を明らかにする。

#### b) 環境中のアレルギー量の測定

アレルギー疾患においては、原因抗原すなわちアレルギーへの曝露を回避することが薬物療法とともに重要である。環境中のアレルギー量を測定することは、環境整備の評価を可能にし、環境整備の実行を促進する。これまで掃除機による入念な集塵により検体を採取していたが、新たな方法として、テープを用いた簡便な検体採取法を確立した。また、テープ法で得られた微量検体でアレルギー量が測定できる高感度アレルギー測定法を確立した。次年度は、喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎の症例を対象として測定し、他の臨床的評価項目との相関性ととも解析し、臨床的な意義をあきらかにする。

#### c) マウスによる抗原曝露誘発試験法の確立

アレルギーの同定には、免疫学的に陽性の抗原による誘発試験を必要とする場合があり、医師と患者の両方にとって苦痛と危険を負う検査となる。またリンパ球刺激試験のような *in vitro* の検査では感度も低く、疾患への関与を十分に示すとは言い難い。そこで免疫不全マウスに患者から得たリンパ球を移入し、抗原誘発試験を施行する方

法を考案した。予備実験として、我々は過敏性肺炎の患者リンパ球を SCID マウスに移入し、原因抗原を含む室内塵抽出物を投与した。その結果、過敏性肺炎に類似した肉芽腫性肺病変が再現性をもって誘導され、しかも患者由来のリンパ球が病変局所に集簇していることが明らかとなった。

この結果をもとに次年度は、喘息と薬物アレルギーを対象に、新しい抗原曝露誘発試験の方法の確立を目指す。すなわち、患者の末梢血単核球(リンパ球・単球)を分離し、免疫不全マウスに移入し、患者のアレルゲンとして疑わしい抗原を実際の曝露経路に沿って投与し、アレルギー反応による細胞成分(好酸球、マスト細胞、Th2 細胞など)や液性成分(サイトカイン、ケモカインなど)の変動や病理像を指標に評価するという「マウスによる抗原曝露誘発試験法」の確立である。

#### D. 考察

本研究を遂行するために必要な資材として、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、「医師向け喘息問診票」、「患者向けコントロール評価のための問診票」、「喘息日記」が作成された。「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」は、実際の活用を通じて、その少なくとも一部は検証することが必要と考えられる。「医師向け喘息問診票」、「患者向けコントロール評価のための問診票」については、有用性と信頼性が証明されている EAP と ACT を採用するので、得られたデータは本研究の治療戦略を評価する指標として位置付けることができる。また今回作成した日記は、PEF とともに ACT スコアが記載出来るので、研究計画に沿った自己管理の評価に活用出来る。

基礎研究により得られる成果は、臨床にそのまま応用できる可能性が高く、特許を取得することが期待出来る。DNA チップで検討する遺伝子は、喘息の病態に機能的に関与することが示されている遺伝子であり、結果が病態を反映する可能性は高いと考えられる。

掃除機によるゴミの採取からテープによる採

取に移行できる高感度のアレルゲン量測定法は、アレルゲンからみた患者個々の生活環境における曝露の評価を可能にするものであり、画期的である。具体的な環境整備の指導に結びつくもので、臨床に指導効果が反映されるものと期待される。

免疫不全マウスによる抗原曝露誘発試験法の開発は、喘息だけでなくアレルギー疾患全体の臨床に役立つことが期待される。病変を構成する細胞がヒト由来かマウス由来かについて常に検討することが、結果を適切に解釈する上で重要である。

#### E. 結論

申請したプロジェクト研究計画に沿って、研究が実行されている。

研究班のこれまでの業績の蓄積を背景に、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、「医師向け喘息問診票」、「患者向けコントロール評価のための問診票」、「喘息日記」を計画通り完成することができた。また各班員を中心に、地域の医師会の協力のもとに病診連携のネットワークの構築も実行されている。

基礎研究においても、喘息に関連する遺伝的背景の把握をめざす DNA チップの作製、環境中のアレルゲン量の高感度測定法の確立、マウスによる抗原曝露誘発試験法の確立の各プロジェクトが順調に進行している。

次年度以降の実験計画を遂行する上で、準備が整った状態が得られたと言える。

#### F. 健康危険情報

本研究を遂行するに当たり、健康危険に関連する事項は、特に認められない。問診票や日記の使用は、研究に関連することを明らかに、患者の同意のもとに実行する。患者からの検体収集は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って実行されている。また、家庭を中心とする塵埃の収集は患者の同意を得て、収集の条件を一定にして行なわれている。患者の採血は倫理規定に基づいて文書で同意を得た上で実行



し、動物実験は動物愛護の精神を遵守して全麻下での処置を原則としている。

#### G. 研究発表

主任研究者のものをまとめて示した。分担研究者は分担研究報告書にそれぞれ記載されている。

##### 1. 論文発表

1) Suzukawa M, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Yoshimura-Uchiyama C, Yamada H, Kawasaki H, Ohta K, Matsushima K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Trans-basement membrane migration of human basophils: role of matrix metalloproteinase-9. *Int Immunol*. 2006 Nov;18(11):1575-83.

2) Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bouchard J, Bunnag C, Canonica GW, Carlsen KH, Chen YZ, Cruz AA, Custovic A, Demoly P, Dubakiene R, Durham S, Fokkens W, Howarth P, Kemp J, Kowalski ML, Kvedariene V, Lipworth B, Lockey R, Lund V, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio R, Nekam K, Ohta K, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov T, Potter P, Price D, Scadding G, Simons FE, Spicak V, Valovirta E, Wang DY, Yawn B, Yusuf O; GA2LEN. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy*. 2006 Sep;61(9):1086-96.

3) Adachi T, Hanaka S, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Nagase H, Chihara J, Ohta K. The role of platelet-derived growth factor receptor in eotaxin signaling of eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140 Suppl 1:28-34.

4) Komiya A, Nagase H, Okugawa S, Ota Y, Suzukawa M, Kawakami A, Sekiya T, Matsushima K, Ohta K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Expression and function of

toll-like receptors in human basophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140 Suppl 1:23-7.

5) Yamashita N, Tashimo H, Matsuo Y, Ishida H, Yoshiura K, Sato K, Yamashita N, Kakiuchi T, Ohta K. Role of CCL21 and CCL19 in allergic inflammation in the ovalbumin-specific murine asthmatic model. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 May;117(5):1040-6.

6) Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Matsuo Y, Tamauchi H, Terashima M, Yoshiwara I, Habu S, Ohta K. Involvement of GATA-3-dependent Th2 lymphocyte activation in airway hyperresponsiveness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006 Jun;290(6):L1045-51.

7) Nakano J, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Ohbayashi O, Yamashita N, Ohta K. Aminophylline suppress the release of chemical mediators in treatment of acute asthma. *Respir Med*. 2006 Mar;100(3):542-50.

##### 2. 学会発表

1) 戸田貴子, 長瀬洋之, 吉原久直, 矢野智湖, 山村浩一, 小島康弘, 植木重治, 田下浩之, 新井秀宜, 大林王司, 中島幹夫, 足立哲也, 大田 健: 化学療法後に大量の膀胱出血を認めた膀胱転移を伴う肺大細胞癌の1例. 第148回日本結核病学会関東支部会第167回日本呼吸器学会関東支部会合同学会、東京、2006.11.19

2) 大田 健: わかりやすい免疫疾患 気管支喘息. 第49回社会保険指導者講習会、東京、2006.8.24

3) 手島映子, 中島幹夫, 田代晴子, 石田博文, 倉持美知雄, 長瀬洋之, 足立哲也, 白藤尚毅, 大田健, 寺本民生: 喘息・アレルギー分野の最近の話題 遺伝子多型と喘息 遺伝子解析の現状と今後の課題. 第539回日本内科学会関東地方会、東京、2006.10

4) 吉原久直, 足立哲也, 矢野智湖, 山村浩一, 植木重治, 田下浩之, 新井秀宜, 大林王司, 中

島幹夫, 長瀬洋之, 大田健: 気管支喘息患者呼気凝縮液中における増殖因子の測定. 第46回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2006. 6. 1-3

5) 植木重治, 小林良樹, GulixianMahemuti, 伊藤亘, 千葉貴人, 齋藤紀先, 萱場広之, 足立哲也, 大田健, 荏原順一: 15d-PGJ2は転写非依存的にCaシグナルを介して好酸球遊走能を増強する. 第46回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2006. 6. 1-3

6) 矢野智湖, 長瀬洋之, 中野純一, 小島康弘, 吉原久直, 山村浩一, 植木重治, 田下浩之, 新井秀宜, 大林王司, 中島幹夫, 足立哲也, 大田健: QUEST問診票陽性気管支喘息患者に対するプロトンポンプ阻害薬(PPI)投与の効果. 第46回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2006. 6. 1-3

7) 大田健: 喘息治療戦略の将来 GLの観点から国際ガイドラインGINAの動向. 第46回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2006. 6. 1-3

大田健: 気管支喘息・COPDの実態と今後の展望 気管支喘息の実態と今後の展望. 第46回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2006. 6. 1-3

8) 大田健: COPDと喘息の鑑別 喘息の立場から. 第46回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2006. 6. 1-3

9) 大田健: 気管支喘息の治療薬 類似点と相違点  $\beta 2$ 刺激薬. 第46回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2006. 6. 1-3

10) 大林王司, 石田博文, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 中島幹夫, 足立哲也, 中野純一, 山下直美, 大田健: 肺気腫モデルマウスの検討 喫煙曝露の影響. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

11) 足立満, 大田健, 森川昭廣, 西間三馨: アレルギー疾患の疫学 喘息患者実態電話調査AIRJ 2005 2000年との比較 成人. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

12) 森川昭廣, 西間三馨, 足立満, 大田健: アレルギー疾患の疫学 喘息患者実態電話調査AIRJ 2005 2000年との比較 小児 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

13) 西牟田敏之, 秋山一男, 足立満, 井上洋西, 大田健, 森川昭廣, 石原享介: 気管支喘息 管理とケア イージー・アズマ・プログラム(EAP)による喘息治療ガイドライン普及効果. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

14) 大田健, 足立満, 宮本昭正: 気管支喘息 管理とケア 経口剤中心の治療法からサルメテロールとフルチカゾン併用療法に切替えた際の喘息治療目標到達割合の検討. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

15) 沖和彦, 大田健: 気管支喘息 病態と治療 サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾンの併用が喘息エピソードに及ぼす影響の検討. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

16) 大田健: 喘息のコントロール 現状と将来へのアプローチ 喘息のトータルコントロールを目指して. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

17) 長瀬洋之, 大田健: アレルギー性炎症病態の多様性 Toll-like receptorによるアレルギー性炎症の調整. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

18) 大田健, 長瀬洋之: ガイドラインの到達点と今後の展望 成人喘息. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

19) 大田健, 長瀬洋之: ガイドラインの到達点と今後の展望 成人喘息. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006. 5. 30-6. 1

20) 足立哲也, 花香里子, 長瀬洋之, 大田健: 好酸球 TAT-PTEN細胞内導入による好酸球生存と遊走の抑制. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2006. 11. 2-4

21) 長瀬洋之, 山下直美, 檜澤伸之, 足立哲也, 山口正雄, 小林信之, 庄司俊輔, 塩原哲夫, 棟方充, 西村正治, 近藤直美, 大田健: 遺伝子 喘息管理に要する吸入ステロイド容量とMIF G-170C多型との関連. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2006. 11. 2-4

- 21)大林王司, 中野純一, 植木重治, 長瀬洋之, 足立哲也, 大田 健: 気管支喘息-治療経口プロカテロールの長期管理薬. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2006.11.2-4
- 22)足立哲也, 山下直美, 大田 健: シンポジウム4 好酸球-基礎と臨床のupdate- 好酸球-基礎と臨床のupdate-. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2006.11.2-4
- 23)Hiroyuki Nagase, Koichi Hirai, Ken Ohta: Young Seminar Cell surface receptors as potential therapeutic targets allergic diseases. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2006.11.2-4
- 24)須甲松伸, 大田 健, 長谷川真紀, 大久保公裕, 海老澤元宏, 朝比奈昭彦: 喘息(慢性咳嗽を含む)の管理. 実地医家向けアレルギー研修会における「アレルギー診療ガイドライン」の認知度と利用度に関する実態調査. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2006.11.2-4
- 25)矢野智湖, 長瀬洋之, 中野純一, 小島康弘, 原 麻恵, 吉原久直, 山村浩一, 植木重治, 田下浩之, 新井秀宜, 大林王司, 中島幹夫, 足立哲也, 大田 健: 気管支喘息-管理 QUEST 陽性喘息患者に対するプロトンポンプ阻害薬(PPI)投与の効果. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2006.11.2-4

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

成人気管支喘息の早期診断・治療指針の作成と評価

早期治療指針の作成と環境中アレルゲン同定、モニタリング法の開発に関する研究

分担研究者 秋山一男（国立病院機構相模原病院臨床研究センター）

研究協力者 安枝 浩（国立病院機構相模原病院臨床研究センター）

### 研究要旨

成人喘息治療における早期治療介入の有用性を検証するための前提として、現在我が国における喘息治療のスタンダードとしてのJGL2006に記載されている重症度に応じた段階的治療法に準拠し、現時点での早期治療指針を策定した。また、喘息予防・治療の前提としての環境整備を適切に実施するための環境中アレルゲンモニタリング法を開発した。本研究で開発されたテープ法と高感度アレルゲン定量法を組み合わせたモニタリング法は、発生源である寝具塵のみならず、個人暴露量の指標としての皮膚表面のアレルゲン量のモニタリングにも使用可能であることが検証された。今後は、策定した早期治療指針の実地臨床での効果の検証と、新規環境アレルゲンモニタリング法を用いての喘息患者の環境整備のモニタリングの有用性の検証が必要である。

### A. 研究目的

成人喘息は、治癒はおろか長期寛解も困難であるといわれている。特に長期罹患の結果として気道のリモデリングによる非可逆的な組織変化を来すことが、寛解・治癒を困難にする原因と考えられている。近年の新規薬剤の開発により、これまでに比べて気道過敏性をはじめとする気道炎症の明らかな改善効果が検証されてきた。特に早期診断・早期治療介入による気道炎症の改善とリモデリングの予防が重要であることが明らかになっている。本研究では、これまでの諸家の研究報告、ガイドライン等を比較検討することにより、早期治療介入のための指針の策定を目的とした。また、薬物治療介入の前提としての環境調整・整備のための環境中アレルゲンの同定、暴露量のモニタリング法の開発を行った。

### B. 研究方法

1. 早期治療を考える場合には、（１）発症早期からの治療という時間的な視点、（２）軽症からの治療という重症度の視点、の2点から考える必要があるため、JGL2006に準拠して早期治療指針を作成した。本指針の有用性の検証は、次年度から実施する予定である。
2. 日常診療・生活において実施可能な環境中アレルゲンモニタリング法を開発するためには、試料の採取法の簡便化とともに微量アレルゲン量の測定を可能にするための高感度測定法の開発が必須である。試料の採取法としては、これまでの掃除機による室内塵や寝具塵の採取をより簡便なかつ、より個人曝露量の指標となるような新しいサンプリング方法の試みとして、寝具表面、皮膚表面アレルゲンのテープ法による試料採取法につき検討した。また、微量アレルゲン含有の試料からのアレルゲン測定を可能とするためにダニアレルゲン（Der p 1/Der f 1）定

量法の高感度化を試みた。すなわち、酵素活性の検出法の高感度化のために、比色法を蛍光法に改良し、ビオチン化2次抗体をマウスモノクローナル抗体 (mAb) からウサギポリクローナル抗体 (pAb)に変更した。

## C. 研究結果

### 1. 成人喘息の早期治療の指針

#### (1) 発症早期からの治療という時間的な視点の早期治療

喘息の発症形式としては、1) 喘息か否かの診断がなかなかつかないままに発症する場合 (早期診断基準の必要性) と、2) 急激な発作で発症するなど、発症時から重症な場合がある。

1) 喘息か否かの診断がなかなかつかないままに発症する場合 (早期診断基準の必要性) :

当然のことながら、的確な早期診断が最も重要である。

[治療的診断という視点からの早期治療]

① 症状出現時の短時間作用性吸入 $\beta$ 刺激薬 (SABA) の使用による症状 (咳、喘鳴、呼吸困難)、呼吸機能 (FEV<sub>1</sub>, PEF) の改善の有無

② 徐放性テオフィリン製剤または長時間作用性 $\beta$ 刺激薬 (貼付・吸入・経口) の一定期間 (1~2週間程度) の定時使用による症状 (咳、喘鳴、呼吸困難)、呼吸機能 (FEV<sub>1</sub>, PEF) の改善の有無

[喘息と診断がついた場合の早期治療]

症状、呼吸機能から患者の重症度を判定し、下記 (2) の視点での治療法を適応して治療開始する。

2) 急激な発作で発症するなど、発症時から重症な場合 :

JGLにおける重症度に対応した段階的治療法を適応しての治療を行う。

(2) 軽症からの治療という重症度の視点からの早期治療

JGLの重症度に対応した段階的治療法では、ステップ1 (軽症間欠型) においては、「一般に長期管理薬を必要としない。喘息症状があるときに短時間作用性 $\beta$ 2刺激薬を吸入ないし頓用する。短時間作用性テオフィリン薬の頓用でもよい。喘息症状がやや多いとき (たとえば2週間に1回以上)、また、血中/喀痰中に好酸球増加がみられ、気道炎症が示唆されるときは吸入ステロイド薬 (低用量)、テオフィリン徐放製剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬、DSCG、抗アレルギー薬のいずれかの連用を考慮する。運動誘発気管支収縮 (EIB) がある患者は、運動前に短時間作用性 $\beta$ 2刺激薬吸入、DSCG吸入、ロイコトリエン受容体拮抗薬の投与を行う。」となっている。

具体的には、

① 吸入ステロイド薬 (低用量) : キュバール (BDP-HFA)、フルタイド (FP-HFA, FP-DPI) 100 $\mu$ g/日、パルミコート (BUD-DPI) 200 $\mu$ g/日の常用

② テオフィリン徐放製剤 : テオドール、テオロング、スロービット 400~800mg 2X、ユニフィル、ユニコン 200~600mg 2Xの常用

③ ロイコトリエン受容体拮抗薬 : オノン (Pranlukast) 450mg 2X、シングレア・キプレス (Montelukast) 10mg 1X、アコレート (Zafirlukast) 40~80mg 2Xの常用

④ DSCG : インタール (DSCG) カプセル スピンヘラーで1回20mgを3~4回/日吸入、インタール (DSCG) エアロゾル A 1回2噴霧、4回/日吸入の常用

### 2. 環境中アレルゲンの同定、暴露量のモニタリング法の開発

(1) アレルゲン定量法の高感度化 : 各種測定条件のELISAにおけるDer p 1の標準曲線では、2次抗体をmAbからpAbに変更することにより、従来の比色法においても10倍以上

の高感度化が得られ、即ち従来の比色法では測定限界がng/mlオーダーであったのが10pg/mlまで測定可能となり、さらに比色法を蛍光法に変更することで、1pg/mlまで測定ができることでさらに10倍の高感度化が得られた。

(2) 個人曝露量の指標となるような新しいサンプリング方法の試み: 試料としての塵の採取法として日常臨床で使用しているトランスペアレントドレッシング「テガダーム®」を用いたテープ法を開発した。テープを寝具表面に付着させた後に剥がして、抗原を抽出し、これまでの採取法である掃除機による塵中のダニアレルゲン (Der 1) 量を、高感度定量法を用いて測定し両法 (n=30) を比較した。両法間には $r=0.56$ ,  $P<0.01$ で有意な相関が認められた。また、個人曝露量をより反映すると考えられる皮膚にテガダームを貼付して皮膚表面のDer 1量を測定した。その結果を発生源である寝具塵からのテープ法と従来法と比較したところ、テープ法による寝具塵とは、 $r=0.53$ ,  $P<0.01$ で有意な相関が見られたが、従来法による寝具塵とは、 $r=0.33$ , NSであった。

#### 倫理面への配慮

本研究においては、喘息患者および健康人の皮膚及び自宅寝具の塵の採取を行なったが、対象の方々には、本研究についての意義を説明し、同意を得て実施した。

#### D. 考察

##### 1. 成人喘息の早期治療の指針

成人喘息の増悪予防、重症化予防のために吸入ステロイドを中心とした早期治療の有用性については、これまでも海外で多くの気道過敏性の改善を含めた大規模研究の報告があり、すでに検証されている。しかしながら、成人喘息の治癒につながるかという問題には解答は出ていない。また早期治療介入を可

能にするには、その対象となる患者を診断するための早期診断基準が必須であるが、未だ明確な早期診断基準は提唱されていない。そのような現状を踏まえ、本研究では、現在我が国における喘息治療のスタンダードとしてのJGL2006に記載されている重症度に応じた段階的治療法に準拠し、現時点での早期治療指針を策定した。今後は、本指針を実際の診療において実施することでその妥当性を検証する必要がある。

##### 2. 環境中アレルゲンの同定、曝露量のモニタリング法の開発

近年の喘息研究の進歩に伴い、多くの有用な薬剤が上市され、以前に比べて気管支喘息治療・管理が格段に容易になったことは、多くの喘息診療医の認めるところである。しかしながら、気管支喘息予防・治療の基本は、今までも、また今後も原因アレルゲン、増悪因子の回避であることは、論を待たない。すなわち環境調整・整備は、喘息をはじめとしたアレルギー疾患予防管理の基本条件である。これまでも環境中のダニアレルゲン量と感作、喘息発症との関連についての研究は少なからず見られるが、また環境中アレルゲン量測定の大変さ、保険未適応であること等から、日常臨床の場で広く普及するにはまだ遠いものがある。本研究で開発されたテープ法と高感度アレルゲン定量法を組み合わせたモニタリング法は、発生源である寝具塵のみならず、個人曝露量の指標としての皮膚表面のアレルゲン量のモニタリングにも使用可能であることが検証された。今後は、本法を用いて喘息患者の環境整備のモニタリングを行ない、その有用性を検証することが必要である。

#### E. 結論

成人喘息治療における早期治療介入の有用性を検証するための前提として、現在我が国における喘息治療のスタンダードとしての

JGL2006に記載されている重症度に応じた段階的治療法に準拠し、現時点での早期治療指針を策定した。今後は、本指針を実際の診療において実施することでその妥当性を検証する必要がある。また、喘息予防・治療の前提としての環境整備を適切に実施するための環境中アレルゲンモニタリング法を開発した。本研究で開発されたテープ法と高感度アレルゲン定量法を組み合わせたモニタリング法は、発生源である寝具塵のみならず、個人暴露量の指標としての皮膚表面のアレルゲン量のモニタリングにも使用可能であることが検証された。今後は、本法を用いて喘息患者の環境整備のモニタリングを行ない、その有用性を検証することが必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. 西岡謙二、斉藤明美、嚮田和子、秋山一男、安枝 浩 アトピー性皮膚炎乳幼児における皮膚表面ダニアレルゲン量とダニ感作の関係 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006. 11. 3. 東京
2. 秋山一男、安枝 浩、斉藤明美、西岡謙二ダニアレルギー 平成18年度室内環境学会大会 2006. 11. 27 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療の  
確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究

分担研究者 福田 健（獨協医科大学内科学（呼吸器・アレルギー）教授）

研究協力者 相良 博典（獨協医科大学内科学（呼吸器・アレルギー）講師）  
杉山公美弥（獨協医科大学内科学（呼吸器・アレルギー）講師）

研究要旨 喘息発症初期では、多くの症例でFEV1%の低下を認めなかったが、末梢気道を反映している $\dot{V}50$ や $\dot{V}25$ が低下していた。今回、 $\dot{V}50$ や $\dot{V}25$ の取り扱いについて、ATSの標準値と日本呼吸器学会の委員会報告（JRS）の標準値を比較し、診断基準として使用する上での利点について検討した。対象は、厚生労働省科学研究費補助金事業「気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究」の時に収集した388例の喘息症例および88例の健常者。健常者の呼吸機能について、ATSおよびJRSともに中程度の相関を認めた。喘息患者の呼吸機能では、FEV1%とATSの標準値を用いた $\%V50$ との相関では、 $R^2=0.612$ 、 $y(\text{FEV1}\%)=0.395x(\%V50)+53.58$ 、 $\%V25$ では $R^2=0.569$ 、 $y(\text{FEV1}\%)=0.424x(\%V25)+56.66$ と共に中程度の相関を認めた。また、健常者の回帰直線と比較し、 $\%V50$ および $\%V25$ ともに傾きは大きくなる傾向にあった。喘息の診断基準として $\%V50$ 、 $\%V25$ は非常に重要であるが、ATS、JRSどちらの診断基準が良いかは、今後、前向き調査を行い決定する必要があると考えられた。

#### A. 研究目的

我々は、平成18年度までの3年間に行なった厚生労働省科学研究費補助金事業「気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究」において、気管支喘息と確定診断され、初発時の症状および初診時の検査所見が判明している約400例を解析することで、気管支喘息の早期診断基準の作成を行った。診断基準作成のため約400例の解析過程で、気管支喘息の発症初期では、多くの症例でFEV1%の低下を認めなかったが、末梢気道を反映している $\dot{V}50$ や $\dot{V}25$ が低下していた。 $\dot{V}50$ および $\dot{V}25$ の標準値については、ほとんどのスパイロメーターで、1972年に米国胸部疾患学会（ATS）で発表された値を使用しており、日本人のものではないため、健常人の平均でも $\dot{V}50$ で約90%、 $\dot{V}25$ では約70%程度と、欧米人に比較し低値である。日本人の標準値については、2001年に日本呼吸器学会の委員会報告（JRS）の形での発表はあるが、論文形式での発表はなく、診断基準作成では、約90例の健常人ボランティアの呼吸機能を測定し、喘息症例と健常人のカットオフ値を計算することで基準値を設定した。

今回、 $\dot{V}50$ や $\dot{V}25$ の取り扱いについて、ATSの標準値とJRSの標準値を比較し、診断基準として使用する上での利点について検討した。

#### B. 研究方法

対象は、厚生労働省科学研究費補助金事業「気管支喘息の慢性化・難治化の予防を目指す、早期介入療法のための早期診断法の確立に関する研究」の時に収集した388例の喘息症例（調査時年齢 $46.5 \pm 15.9$ 歳）および88例の健常者（調査時年齢 $34.9 \pm 9.2$ 歳）。すでにATSの標準値により $\%V25$ および $\%V50$ は計算されているが、健常人に対してJRSの標準値により $\%V50$ および $\%V25$ を追加計算した。その結果を用いて、ATSおよびJRSの間の相関やFEV1%など他の因子との相関を検討した。結果は、mean $\pm$ SDで表示した。

#### C. 研究結果

健常者の呼吸機能について、ATSの標準値では、 $\%V50$ は $91.4 \pm 21.6\%$ 、 $\%V25$ は $70.7 \pm 22.9\%$ 、JRSの標準値では $\%V50$   $97.8 \pm 22.8\%$ 、 $\%V25$   $86.6 \pm 26.9\%$ とATSの標準値の方がJRSの標準値より高いため、 $\%V50$ および $\%V25$ はJRSの標準値の方



がより 100%に近い結果となった。ATS と JRS の相関の検討では、%V50 は  $R^2=0.954$ 、 $y$  (JRS) =  $1.032x(ATS)+3.469$ 、%V25 は  $R^2=0.911$ 、 $y = 1.125x+6.963$  と双方で著明な相関を認めた。

FEV1%との相関では、ATS の%V50 では  $R^2=0.502$ 、 $y$  (FEV1%) =  $0.355x(\%V50)+149.0$ 、JRS の%V50 では  $R^2=0.454$ 、 $y = 0.353x+143.8$ 、ATS の%V25 では  $R^2=0.604$ 、 $y$  (FEV1%) =  $0.306x(\%V25)+208.1$ 、JRS の%V25 では  $R^2=0.722$ 、 $y=0.237x+273.0$  と ATS および JRS ともに中程度の相関を認めた。

喘息患者の呼吸機能では、FEV1%と ATS の標準値を用いた%V50 との相関では、 $R^2=0.612$ 、 $y$  (FEV1%) =  $0.395x(\%V50)+53.58$ 、%V25 では  $R^2=0.569$ 、 $y$  (FEV1%) =  $0.424x(\%V25)+56.66$  と共に中程度の相関を認めた。また、健常者の回帰直線と比較し、%V50 および%V25 ともに傾きは大きくなる傾向にあった。

#### D/E. 考察/結論

ATS および JRS ともに、%V50、%V25 の標準値は相関しており、標準値としては、平均がより 100%に近い JRS の方が適当と思われた。また、FEV1%と%V50 または%V25 の相関を見る検討では、健常者および喘息患者ともに相関しており、FEV1%を用いても%V50、%V25 とほぼ同程度のカット・オフ値も計算することが可能と考えられた。しかし、健常人と喘息患者での回帰直線の傾きの差より、FEV1%に比較して、喘息患者の%V50 および%V25 は健常者よりも著明に低下しており、%V50、%V25 はある程度の幅をもって、具体的には%V50 は 70%以下、%V25 は 50%以下と線を引くことができた。FEV1%のカット・オフ値は、数学的には設定は可能であるが、70%台の狭い範囲で設定されるため、測定の誤差範囲を考慮すると現実味のないものであった。

以上より、喘息の診断基準として%V50、%V25 は非常に重要であるが、ATS、JRS どちらの診断基準が良いかは、今後、前向き調査を行い決定する必要があると考えられた。

アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療の確立  
及びその有効性と有害事象の評価に関する研究

分担研究者 山口 正雄 東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ

研究要旨

各種アレルギー疾患のうちで、食物等アレルギーにおいては、食物アレルギーの診療の手引きが最近作られた段階であり、特に薬物アレルギーについては診断治療予防のガイドラインは未確立である。今回、分担研究者においては、特に薬物アレルギーに焦点を当てて、今後の調査研究に繋げていけるような、診断の目安（案）の作成をまず試みている。更に、薬物アレルギー症例を対象とした *in vitro* 解析系の確立を目指し、特にプレート固相化が可能な小分子薬物を抗原とする特異抗体検出系や好塩基球刺激系を確立し、アナフィラキシーの解析における有用性に関して検討を加えた。

A. 研究目的

喘息や花粉症などで既に治療管理のガイドラインが作成されているのと比べて、食物等アレルギーにおいては、食物アレルギーの診療の手引きが最近作られた段階であり、特に薬物アレルギーについては診断治療予防のガイドラインは未確立である。今回、分担研究者においては、特に薬物アレルギーに焦点を当てて、今後の調査研究に繋げていけるような、診断の目安（案）の作成をまず試みている。更に、薬物アレルギー症例を対象とした *in vitro* 解析系の確立も目指しており、特にプレート固相化が可能な小分子薬物を抗原とするアナフィラキシーに関し、IgE 検出系や好塩基球刺激系での解析を行い、有用性に関して検討を行った。

B. 方法

- ①食物等アレルギーのうちでも、特に薬物アレルギーを対象として、診断の目安（案）を作成した。目安を構成する項目としては、FDA 方式による adverse drug reaction 原因薬評価のためのアルゴリズムに含まれる 3 項目（薬物投与開始後の症状出現、投与中止後の症状改善、再投与の際の症状再出現）を採用した。
- ②分担研究者の自験例のうちでも、特に小分

子薬物で引き起こされたアナフィラキシーを対象として、*in vitro* での安全確実な検査システムの構築を目指した。具体的には、今回の抗原薬物は新規のものであったので、患者血清中の特異的 IgE を検出する ELISA および患者好塩基球を用いた脱顆粒実験系を作り、それらの感度や有用性を比較検討した。

（倫理面への配慮）

今回の分担研究者の解析において、遺伝子の収集や解析は行わない方針である。

患者末梢血や血清の採取、及び、*in vivo* および *in vitro* 解析による抗原薬物の特定、更には、被疑薬を避けた状況下での安全確認目的のチャレンジテストを行うという一連の段階を踏むことは、診療上、患者本人にとって有益と考えられる。これら一連の過程については、東京大学医学部附属病院における診療の倫理審査を経て承認済みである。患者からは informed consent を得た後に採血を行った。

## C. 結果およびD. 考案

### ①薬物アレルギー診断の目安(案)を作成した。

#### 表 薬物アレルギー 診断の目安 (案)

○まず、症状が薬物で引き起こされている可能性を疑う

○主要事項-1, 2の両者を満たすこと

#### 1. 薬物と症状に妥当な時間経過が存在：

問診が特に重要

- 1) 薬物投与開始後に症状出現
- 2) 薬物投与中止後に症状が改善
- 3) 再投与が偶然なされた場合に症状が再出現

#### 2. アレルギー機序の推定

- 1) 症状が薬物の薬理作用で生じたのではない
- 2) 症状がアレルギー性薬物反応の一般的症状 (別途、一覧表) のいずれかに該当

○診断の参考となる事項

- 1) 既報の症状 (当該薬物で既に報告されている症状。添付文書を参考にする)
- 2) 感作歴 (以前の当該薬物投与歴)
- 3) 発症機序 (可能な場合) : Gell & Coombs の病型分類
- 4) 検査所見 (即時型皮膚反応やパッチテストなど)

まず、薬物アレルギーの可能性を念頭に置くことが必要と考え、冒頭に位置付けた。また、この目安 (案) においては、アレルギー機序の証明を必要条件とはせず、アレルギー機序を介さない特異体質反応 (idiosyncratic reaction) をも除外せずに拾い上げるのが、一般臨床医にとって受け入れやすいであろうと考えた。胃腸障害や腎機能障害のようにアレルギーとは通常無関係なことが多い症状を羅列するのは却って判りづらいので、別途症状の一覧表を併記するという案とした。

なお、目安 (案) ではフローチャートと比べて項目数が少なく簡便であるものの、診断の確からしさの程度を表現していないこと、症状の

一覧表が煩雑であること、有用性検定の手法が課題として残されている。

②さらに、研究面での課題として、複数の被疑薬がある場合に、そのうちの1剤を原因薬物と絞り込むための方法論も確立が必要である。そこで、分担研究者が現場でちょうど直面した、小分子薬物OPAを抗原としてアナフィラキシーを発症した3症例の血球や血清を用いて、検討を行った。すなわち、喉頭ファイバー後にアナフィラキシーを起こした3症例 (自験例) を対象とした。3症例の末梢血好塩基球は喉頭ファイバーの消毒に使用されたOPA製剤に対して脱顆粒を起こした。さらにELISA系も確立し、OPA特異的IgEが血清中に存在していることを示した。ELISAにおいては、OPAをプレートcoatしたタンパクに結合させておく段階が必須であること、3症例とも血清の希釈が2~10倍程度で検出可能であり50~100倍での検出は困難であることが判明した。好塩基球刺激系は、一部の施設でのみ可能という制限があるが、ELISAは保存血清で簡便に検出可能であり、好塩基球の実験と比較してより多くの施設で解析が可能で汎用性が高いと考えられた。

## D. 結論

薬物アレルギーの診断の手引き (案) を作成したが、今後、臨床現場での有用性を高めるための改訂が必要と考えられた。

小分子薬物を抗原とする新規のアナフィラキシー症例に関連して、患者血清中の特異的IgE検出ELISA系及び好塩基球刺激系を確立し、これらin vitro実験系の比較検討を行った。固相化が可能な抗原においてはいずれの系も有用であるが、より多くの施設で解析が可能となるという観点からELISAの汎用性が特筆されると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Suzukawa M, Yamaguchi M, Komiya A, Kimura M, Nito T, Yamamoto K. Ortho-phthalaldehyde-induced anaphylaxis following laryngoscopy. *J Allergy Clin Immunol*, 117(6): 1500-1501, 2006.
  - 2) Suzukawa M, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Yoshimura-Uchiyama C, Yamada H, Kawasaki H, Ohta K, Matsushima K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Trans-basement membrane migration of human basophils: Role of matrix metalloproteinase-9. *Int Immunol*, 18(11): 1575-1583, 2006.
  - 3) Suzukawa M, Komiya A, Yoshimura-Uchiyama C, Kawakami A, Koketsu R, Nagase H, Iikura M, Yamada H, Ra C, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. IgE- and FcεRI-mediated enhancement of surface CD69 expression in basophils: Role of low-level stimulation. *Int Arch Allergy Immunol*, in press.
  - 4) Suzukawa M, Komiya A, Koketsu R, Kawakami A, Kimura M, Nito T, Yamamoto K, Yamaguchi M. Three cases of ortho-phthalaldehyde-induced anaphylaxis after laryngoscopy: detection of specific IgE in serum. *Allergology Int*, in press.
  - 5) 山口正雄. アナフィラキシーの新しい定義. *MEDICO* 37(5):153-156, 2006.
  - 6) 山口正雄. 3. 薬剤アレルギー. 第10章 免疫・アレルギー疾患. 総編集, 北村 聖. 2006. *臨床病態学* 2. p532-535. ニューヴェルヒロカワ.
  - 7) 山口正雄. 特集アレルギー救急. 薬剤アレルギーへのアプローチ. レジデントノート. 羊土社. 8(10):1387-1392, 2007.
  - 8) 山口正雄. 総論: アレルギーに関与する細胞・分子. 各論: 薬物アレルギー. 内科学第9版. 朝倉書店. 印刷中.
2. 学会発表
- 1) 鈴川真穂, 原田広顕, 川上綾子, 瀧瀬力也, 小宮明子, 飯倉元保, 山田浩和, 山口正雄, 三崎義堅, 竹内二士夫, 木村美和子, 二藤隆春, 山本一彦. 喉頭ファイバー検査施行直後に発症したアナフィラキシーの一例. 第18回日本アレルギー学会春季臨床集会. 抄録: アレルギー, 55(3,4):429, 2006.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
なし