

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 森川 昭廣
群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学分野教授

研究要旨

小児気管支喘息治療の目標は健康な子ども達と同じ生活を送れることとされている。しかし、問診や喘息手帳による保護者の評価は必ずしも適切なく、それゆえに喘息重症度やコントロールの状態が医師に正しく伝わっていない場合が多い。そこで本研究では児ならびに保護者に容易にかつ適切にそれらが捉えられるような喘息に関するチェック項目を作成した。また、症状に関連する炎症マーカーとして呼気凝集液中のサイトカインを乳幼児でも測定しうるか検討した。

A. 研究目的

喘息の重症度判定基準を明確化することにより患児への適確な治療方法が指示できる。従来、重症度判定については自己評価に基づき行われてきた。2000年の足立らの調査では多くの保護者は児の喘息コントロールが十分と考えている。しかし、喘息治療の目標である、1) スポーツ・レクリエーションが普通に行える、2) 通常の身体動作に支障がない、3) 社会活動が普通に行える、4) 喘息発作により睡眠が阻害されない、5) ライフスタイルが健康人と同様である、について妨げられていることが明らかになった。すなわち、喘息のコントロール状態を正しく認識していない可能性が強い。それゆえ、喘息の重症度や喘息コントロールの程度を正しく医師に伝える手段として児ならびに保護者に喘息に関する8つのチェック項目を作成し点数により喘息の重症度や治療ステップを把握する方法を検討した。なお、重症度判定にはその炎症の程度を把握する目的で呼気凝集液中のサイトカイン測定の研究を平行して行った。

B. 研究方法

1) 重症度判定治療ステップと自己評価

全国喘息患者電話調査（AIRJ）が2000年、2005年に行われた。AIRJでの喘息治療の自己評価並びに社会生活上の諸活動が妨げられている状況を検討した。

2) 小児喘息重症度判定のための問診表

新たに問診表（2歳以上）を作成するとともに国

際的に評価されている喘息のコントロールテスト

について文献的に調査を行い日本に適した、かつ簡単な児と保護者への問診表を検討した。

3) 呼気凝集液中のサイトカインの測定

サイトカイン測定に十分な凝集液採取には2mlが必要であり、児の年齢によりその採取方法に工夫が必要であるのでその体位、鎮静等について検討する。

C. 研究結果

1) 重症度判定と自己評価の文献的考察

本邦で行われた全国喘息患者電話調査（AIRJ2000ならびに2005）を中心に検討した結果、完全にコントロールされている者や出来ている者について持続型以上でみると83～93%であった。また、不十分・まったくできていない割合は8～18%にみられた。しかし治療上の目標であるQOLについて検討すると睡眠時に問題のある者が43%であり、スポーツ・レクリエーション、通常の身体動作、社会活動、ライフスタイルに妨げのあるのは各々25%、11%、17%、26%であった。すなわち、多くの患児が喘息によりQOLが阻害されていると判明した。

2) 小児喘息重症度判定の問診表の作成

簡便性を考慮し、別紙のごとく重症度判定テストを開発した。保護者ならびに医師に答えてもらい判定するようにした。（表1）

3) 呼気凝集液中の炎症性サイトカイン測定

重症度判定の客観的指標として呼気凝集液中のサイトカイン量を検討した。学童以上では15分程度の安静呼気で十分量の凝集液採取が可能であった。しかし、乳幼児では検索の協力が得にくく、採血時の体位や鎮静について検討中である。

D. 考察

喘息の重症度を適確に判定し、治療ステップを決定して喘息を十分にコントロールしQOLを健康人と同様にすることが児の治療に求められている。しかし、現実には必ずしも保護者の回答と実際の情

況は異なり、この差が喘息治療の目標を十分に達成出来ないと考えられる。今回作成した簡易なテストを用いることが喘息の重症度を正確に把握し、コントロールの程度に合った治療計画を組み立てる大きな材料になると考えられる。

表1 小児喘息重症度判定のための問診表(2歳以上)(案)

1. 最近1ヶ月間における喘息症状がありますか？
最近1ヶ月間では、日中に咳や、胸苦しさ、または胸がゼイゼイ、ヒューヒュー鳴る喘息症状がありましたか。

- 1) 最近1ヶ月はないが、年に数回、季節性にある
- 2) 月に1回はあるか、週に1回未満
- 3) 週に1回以上だが毎日ではない
- 4) 毎日

2. 最近1ヶ月間に喘息により日常生活がうまくいかないことがありますか？

- 1) ない
- 2) 少ない
- 3) 毎日ではない
- 4) 毎日

3. 最近1ヶ月間に運動時に喘息症状が出たことがありますか？

- 1) 週に1回未満
- 2) 週に1回以上だが毎日ではない。
- 3) 毎日

4. 最近1ヶ月間に喘息治療に吸入ステロイド薬を使用していましたか？

- 1) はい
- 2) いいえ

5. 4. はいと答えた方のみ回答して下さい
吸入ステロイド薬の名前は何か？
(製品名：)

5' 吸入ステロイドの種類は何ですか？

6. 4. はいと答えた方のみ回答して下さい

- ・吸入ステロイドは1日に何吸入されて
いましたか？(吸入/日)
- ・使用しているものに○を付けて下さい
- ・粉を吸い込むタイプ
- ・シュッと霧で吸い込むタイプ
- ・ネブライザーで液体を吸い込むタイプ

い (50 μg・100 μg・200 μg)

7. 4. はいと答えた方のみ回答して下さい
吸入ステロイド薬の使用状況について
お答え下さい

- 1) 毎日吸入していた
- 2) 時々吸入していた
- 3) あまり吸入していなかった

8. 最近1ヶ月間の吸入ステロイド薬以外の喘息治療を以下から選択して下さい

- 1) 気管支拡張薬
- 2) 抗アレルギー薬(製品名：)
- 3) 名前は分からないが内服薬を定期的
に使用
- 4) 名前は分からないが吸入薬を苦しい時のみ使用
- 5) 貼付薬を使用している

質問1~3で現在の臨床所見による喘息重症度を判定する

喘息予防・管理ガイドライン p7(表1-4)の長期管理薬の表を参照する

質問4~8から現在の喘息治療のステップを判定する

喘息予防・管理ガイドライン p105(表7-4)の長期管理薬の表を参照する

上記質問1~8から現在までの治療を考慮した喘息重症度を、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 重症度分類表(表2-1、2-3)を参照して決定し、重症度に応じた喘息治療を小児気管支喘息治療・管理ガイドラインの段階的薬物療法に従う。

注) まず患者自身に記入してもらう
次に担当医師による確認を行う
両方で差異があるか否かも検討する。

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

分担研究者	近藤 直実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
研究協力者	松井 永子	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学臨床講師
	金子 英雄	岐阜大学医学部附属病院小児科臨床助教授
	青木美奈子	岐阜大学医学部附属病院小児科臨床講師
	近藤 應	岐阜大学医学部附属病院小児科臨床講師

研究要旨

アレルギー疾患は治癒する方法は明らかではなく、適切な治療戦略による疾患のコントロールが治療の目標となる。本研究では、アレルギー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、重症度に合わせた早期治療の指針を作製することを目指している。なかでも、小児気管支喘息の早期治療指針の作成を試み、基礎的研究として、気管支喘息の発症、重症度、予後などに関連する遺伝子の追及をDNAチップを用いて詳細な検討を行った。

A. 研究目的

アレルギー性疾患は多因子遺伝をとると考えられており、そのアレルギー素因としての遺伝因子と、それに影響を与える環境因子の相互作用によって発症、重症化をきたすと考えられる。本研究の目的はアレルギー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、および重症度に合わせた早期治療指針を作成することである。

B. 方法

1) 小児気管支喘息治療管理ガイドライン2005に準じるが、いくつかの個別のマーカーをも指標とする小児気管支喘息の早期治療指針の作成を行った。

2) 1)のマーカー選択のための基礎的研究を

行った。

(倫理面への配慮)

本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会においてヒトゲノム、遺伝子解析研究の承認を得て、十分に個人情報保護などに配慮して行っている。

C. 結果

1) 小児気管支喘息の早期治療指針の作成

小児気管支喘息の早期診断基準、重症度判定基準に基づいて気管支喘息と診断された場合に早期に以下の方法によって治療(長期管理)を開始する。この場合の重症度は治療の要素も含まれる。

「早期治療指針」

基本的には小児気管支喘息治療管理ガイドライン2005に準じるが、いくつかの個別のマ-

カーをも指標とする。

a) 基本

- (1) ガイドラインに基づく危険因子に対する対策
- (2) 長期管理の薬物療法

b) 個別マーカー

(1) wheeze のエピソードが 3 日以上ある場合 (RS ウイルス関与があっても、なくても) 抗アレルギー薬を開始する。期間は 2 週間とし、その後、定期的に評価する。

(2) 長期管理でいずれの年齢層でも、間欠型の場合、以下のいずれかのマーカーが 1 つでもある場合は、抗アレルギー薬を積極的に開始し (EBM: アレルギー素因あるいは炎症マーカー優位と判断する) 一定期間 (1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月あるいは 12 ヶ月) で評価する。この評価の時点での改善度、重症度等によって治療継続、軽減、増強、中止を決定する。

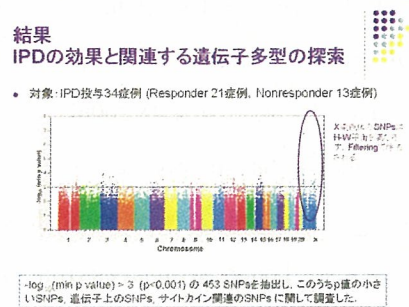
「マーカー」

- アレルギー家族歴あるいは既往歴
 - 血清 IgE 値が健康児 (各施設による) に比し高値、特異 IgE 抗体 (注 1) が陽性
 - 末梢血好酸球数が高値 (1 度でも)
 - 喀痰内の好酸球数、クレオラ体の証明 (可能な場合)
 - 喘息あるいはアレルギーの遺伝子マーカー (今後マーカーを決定する)
- (注 1) 項目として HD, ダニ、卵、牛乳、大豆、小麦、コメ、ペット、その他

2) 基礎的研究

気管支喘息に関連する遺伝的背景として、上記指針のうちの個別マーカーとしての遺伝子マーカーに関する研究をすすめた。

体質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。現在検討している多型にはインターロイキン 12 受容体遺伝子、ロイコトリエン C4 合成酵素遺伝子などが含まれる。さらに、今後、加えるものとして、TGF- β 、MIF、RANTES、TARC、IL-13、IL-18 などのプロモーター遺伝子、PAI-1、EGFR、FCER1、IL-17、TLR-5、UGRP-1、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討を行い、その意義を明らかにする予定である。



D. 考案

基礎的研究においても、喘息に関連する遺伝的背景の把握をめざす DNA チップの作製プロジェクトは、順調に進行している。

E. 結論

小児気管支喘息治療管理ガイドライン 2005 に準じるが、いくつかの個別のマーカーをも指標とする小児気管支喘息の早期治療指針の作成を行った。マーカー選択のための基礎的研究を行った。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. Matsukuma E, Kato Z, Omoya K, Hashimoto K, Li A, Yamamoto Y, Ohnishi H, Hiranuma H, Komine H, Kondo N. Development of fluorescence linked immunosorbent assay (FLISA) for high throughput screening (HTS) of interferon- gamma. Allergology International. 55 : 49-54 (2006).
2. Kaneko H, Matsui E, Shinoda S, Kawamoto N, Nakamura Y, Uehara R, Matsuura, Morita M Tada H, Kondo N. Effects of dioxins on the quantitative levels of immune components in infants Tox Ind. Health. 22:131-136 (2006).
3. Kaneko H, Matsui E, Asano T, Kato Z, Teramoto T, Aoki M, Kawamoto N, Lian LA, Kasahara K, Kondo N. Suppression of IFN-gamma production in atopic group at the acute phase of RSV infection. Pediatr Allergy Immunol. 17:370-375 (2006)
4. Teramoto T, Fukao T, Tomita Y, Terauchi Y, Hosoi K, Matsui E, Aoki M, Kondo N, Mikawa H. Pharmacokinetics of Beclomethasone Dipropionate in an Hydrofluoroalkane-134a Propellant System in Japanese Children with Bronchial Asthma. Allergology International 55: 317-320 (2006)
5. Kondo N, Katsunuma T, Odajima Y, Morikawa A. A Randomized Open-Label Comparative Study of Montelukast Versus Theophylline Added to Inhaled Corticosteroid in Asthmatic Children. Allergology International. 55: 287-293 (2006)
6. Orii KE, Lee Y, Kondo N, McKinnon PJ. Selective utilization of nonhomologous end-joining and homologous recombination DNA repair pathways during nervous system development. Proc Natl Acad Sci U S A. 27;103:10017-10022 (2006)
7. 寺本貴英, 青木美奈子, 松井永子, 近藤應, 川本典生, 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実: III. RS ウイルス感染と喘息発症-感染による喘息の発症, 増悪の機序-. アレルギー・免疫 13, 91-97 (2006年)
8. 近藤直実: 1. 小児アレルギーと免疫遺伝学-アレルギーの病因・関連遺伝子と遺伝子学的分類の試み-. 小児科臨床 59 増刊号 1209-1213 (2006年)
9. 向山徳子, 西間三馨, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文: 食物アレルギー診療ガイドライン. 日本小児科学会誌 110, 904-911 (2006年)

10. 近藤直実 : アレルギー発症は予知できる? Q&A でわかるアレルギー疾患
2, 318-320 (2006年)
 11. 近藤直実 : 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005をどう読むか 第6章小児気管支喘息の危険因子とその予防.
日本小児アレルギー学会誌 20, 233-237 (2006年)
 12. 近藤直実 : 食物アレルギー診療ガイドライン2005解説 第3章食物アレルギーの病態. 日本小児アレルギー学会誌 20, 238-239 (2006年)
 13. 近藤直実, 桑原愛美 : 乳幼児期における遺伝・環境要因とアレルギー疾患. 臨床免疫・アレルギー科 46, 273-279 (2006年)
 14. 近藤直実, 桑原愛美 : 小児喘息の一次予防, 二次予防, 三次予防の現状と問題点. 臨床免疫・アレルギー科 46, 501-508 (2006年)
 15. 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 寺本貴英, 近藤直実 : 気管支喘息領域におけるオーダーメイド治療と遺伝子多型. International Review of Asthma 8, 64-72 (2006年)
 16. 深尾敏幸, 近藤直実 : イヌ、ネコ飼育とアレルギーの発症. 臨床免疫・アレルギー科 46, 604-612 (2006)
 17. 近藤直実, 桑原愛美, 松井永子 : 遺伝とアレルギー. からだの科学 252, 24-28 (2006年)
 18. 近藤直実, 伊藤節子 : 食物アレルギー診療ガイドライン2005解説 第5章 食物アレルギーの診断. 日本小児アレルギー学会誌 20, 526-530 (2006年)
2. 学会発表
 1. Kondo N : 国際学会シンポジウム : Symposium : Molecular Mechanism of Th1・Th2 Imbalance and Hygiene Hypothesis. 26th Symposium of the Collegium Internationale Allergologica (2006年5月8日, Malta)
 2. Kondo N : 国際学会シンポジウム : Symposium : Genetic factors and environmental in allergy. KAAACI-WAO Joint Congress 2006 & the 9th WPAS (2006年11月5日, 韓国)
 3. 近藤直実 : 分野別シンポジウム5 : 気管支喘息の発症予防. 日本小児科学会 (第109回) (2006年4月22日, 金沢)
 4. 近藤直実 : 教育講演10 : 「アレルギー発症における遺伝子と環境」. 日本アレルギー学会 (第56回) (2006年11月4日, 東京)
 5. 松井永子, 青木美奈子, 川本典生, 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実 : シンポジウム12 : 発症に及ぼすウイルス感染の影響と胎内因子. 日本アレルギー学会 (第56回) (2006年11月4日, 東京)
 6. 川本典生, 深尾敏幸, 櫻井里美, 金子英雄, 新井隆広, 青木美奈子, 近藤應, 松井永子, 白春英, 張改秀, 岩砂眞一, 近藤直実 : 出生コホート研究による小児アレルギー疾患の評価-乳児アレルギー疾患発症に関わる免疫学的因子の解析-. 日本ア

ルギー学会（第 56 回）（2006 年 11 月 4 日，東京）

7. 近藤直実：「環境が生体に及ぼす影響」．日本小児アレルギー学会（第 43 回）（2006 年 11 月 25 日，東京）

8. 川本典生，深尾敏幸，櫻井里美，金子英雄，新井隆広，近藤應，青木美奈子，松井永子，白春英，張改秀，岩砂眞一，近藤直実：講演：出生コホート研究による小児アレルギー疾患の評価－調節性 T 細胞・調節性サイトカインのアレルギー疾患発症への関与－．日本小児アレルギー学会（第 43 回）（2006 年 11 月 25 日，東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1 特許出願

特になし

2 実用新案登録

特になし

3 その他

特になし

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

分担研究者 眞弓 光文 福井大学医学部病態制御医学講座小児科学 教授
研究協力者 大嶋 勇成 福井大学医学部附属病院小児科 講師
塚原 宏一 同上 講師

研究要旨

小児気管支喘息早期診断・治療指針を作成し、その評価を実施するために、今年度、日本小児アレルギー学会の小児気管支喘息ガイドラインとの整合性を図りつつ、一般小児科診療の場で有用と考えられる小児気管支喘息早期診断基準を策定した。同時に、一般小児科診療の場でこの小児気管支喘息早期診断基準、特に乳児気管支喘息早期診断基準の妥当性、有用性を検討し、その評価に基づいて適切な小児気管支喘息早期診断・治療指針を作成する来年度以降実施予定の研究に向けて、調査研究計画を作成し、研究組織を構築した。

A. 研究目的

小児気管支喘息の早期診断・治療指針を作成し、その妥当性、有用性を評価することにより、一般小児科診療現場における気管支喘息の適切な早期診断・治療の普及を図る。

来年度以降に実施する予定の、喘息と診断された乳児の経過を追跡する調査は、福井大学および協力施設のIRBや倫理委員会の承認を得る実施にあたっては、研究の目的や方法を患者保護者に説明し、その同意を得た上で、患者の人権と個人情報の保護に十分留意して、実施する。

B. 研究方法

小児一般診療の場で有用な小児気管支喘息早期診断基準を、日本小児アレルギー学会の小児気管支喘息ガイドラインとの整合性を図りながら、策定する。

この小児気管支喘息早期診断基準の妥当性、有用性を評価するために、一般小児科診療の場でこの診断基準により乳児喘息と診断された児の追跡調査を来年度以降に実施するが、そのための調査研究組織を構築し、研究プロトコルを策定する。

この調査研究の結果に基づいて、最終的に、一般小児科診療の場で役に立つ適切な小児気管支喘息早期診断・治療指針を作成する。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

小児気管支喘息の早期診断・治療指針の作成に向けて、日本小児アレルギー学会が策定した小児気管支喘息ガイドラインとの整合性を図りつつ、「小児気管支喘息早期診断基準」を下記の如く設定した。

<小児全般>

笛声喘鳴や呼気の延長を伴う発作性の呼吸困難が一定期間をおいて反復する。呼吸困難は自然にまたは治療により軽快、消失する。先天異常、発達異常、気道感染などに基づくものは除外する

<乳児（2歳未満）>

気道感染の有無にかかわらず、明らかな呼気性喘鳴のエピソードが3回以上ある。エピソードとエピソードの間には無症状の期間が1週間以上存在する

同時に、上記の「乳児喘息早期診断基準」を補完するために、同じく日本小児アレルギー学会のガイドラインとの整合性を図りつつ、一般小児科診療の現場で役立つという面を重視して、「乳児喘息の診断に有用な所見」を下記の如く設定した。

1. 両親の少なくともどちらかに医師に診断された喘息（既往を含む）がある
2. 両親の少なくともどちらかに吸入抗原に対する特異的IgE抗体が検出される
3. 患児に医師に診断されたアトピー性皮膚炎（既往を含む）がある
4. 患児に吸入抗原に対する特異的IgE抗体が検出される
5. 家族や患児に高IgE血症が存在する
6. 気道感染がないと思われる時に呼気性喘鳴をきたしたことがある
7. β_2 刺激薬吸入により喘鳴、呼吸困難または酸素飽和度の改善が認められる

この「乳児喘息早期診断基準」の妥当性および「乳児喘息の診断に有用な所見」の各項目の有用性を評価し、適切な小児気管支喘息の早期診断・治療指針を作成するために、来年度以降、一般小児科診療現場でこの診断基準で気管支喘息と診断された児の経過を前方視的に調査研究する。この実施に向けて、調査研究計画を作成し、調査研究組織を構築した。

D. 考察

小児の気管支喘息は的確な早期診断に基づ

き、必要に応じて適切な長期管理薬物治療を実施して、重症化、遷延化を防ぎ、早期の寛解を図ることが必要である。しかし、小児の中でも低年齢児、特に乳児の気管支喘息の早期診断は必ずしも容易ではなく、世界的に見ても乳児喘息診断基準として確定されたものは存在せず、呼気性喘鳴を繰り返す場合を広義に気管支喘息と診断するとするものが多い。

この診断基準は、乳児喘息の早期診断には有用であると思われる一方、単に気道感染に伴って喘鳴をきたしていただけで、真の喘息ではない児も喘息と診断してしまい、不必要な喘息長期管理薬物治療が実施されてしまう危険性を内包している。

本研究は、一般小児科診療の現場で役に立つ小児気管支喘息の早期診断・治療指針を作成すると共に、診療現場での調査により、それが適正かどうかを評価することを目指すものである。今年度、日本小児アレルギー学会の気管支喘息ガイドラインとの整合性を図りながら、一般小児科診療の場で役立つことに重点を置いて、小児気管支喘息の早期診断基準を策定した。さらに、来年度以降、この「乳児気管支喘息早期診断基準」の妥当性と「乳児喘息の診断に有用な所見」の各項目の有用性を一般小児科診療の場で明らかにするために実施する予定である追跡調査研究のプロトコルを設定し、調査研究組織を構築するなど、適切な小児気管支喘息早期診断・治療指針の作成にむけて、本研究は順調に実施された。

本研究の来年度以降の進展により、小児気管支喘息の早期診断基準とその評価が明らかにされ、それを受けて適切な小児気管支喘息早期診断・治療指針が一般小児科診療の現場に示されることにより、小児気管支喘息患者が適切な治療を受けることができ、そのQOLが向上するのみならず、早期に寛解が導入され、罹病期間が短縮されることが期待される。

E. 結論

小児気管支喘息の早期診断・治療指針を作成し、その評価を明らかにするという本研究は、今年度、日本小児アレルギー学会が作成した気管支喘息ガイドラインとの整合性を図りながら、一般小児科診療の現場で役立つことを重点において、乳児を含む小児の気管支喘息の早期診断基準を策定し、同時に乳児の気管支喘息の早期診断に役立つ所見を設定するなど、年度計画に従って順調に実施された。来年度以降に実施される予定である一般小児科診療現場での乳児喘息患者の追跡調査により、この診断基準の妥当性や乳児喘息の診断に有用な所見の各項目の有用性が明らかになり、この評価に基づいて小児気管支喘息の早期診断・治療指針が作成されることにより、一般小児科診療の現場でのより適切な小児気管支喘息治療の普及につながるものと期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohshima Y., Yamada A, Tokuriki S, Yasutomi M, Omata N, Mayumi M. Transmaternal exposure to bisphenol A modulates the development of oral tolerance. *Pediatr Res* (in press)
- 2) Mayumi, M. Topics on Inhaled Steroid Therapy in Childhood Asthma -Focusing on the Differences in the Guidelines for Childhood Asthma in Japan, the United States and Europe-. *International Review of Asthma* 2006; 8(2): 21-31.
- 3) Tamura, S., H. Tsukahara, M. Ueno, M. Maeda, H. kawakami, K. Sekine, M. Mayumi. Evaluation of a urinary multi-parameter biomarker set for oxidative stress in children, adolescents and young adults. *Free Rad Res.* 2006; 40(11): 1198-1205.
- 4) Tsukahara, H., M. Mayumi. Lowest effective dose of dexamethasone in the respiratory care of very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007; 83:3.
- 5) 西間三馨、崎山幸雄、森川みき、角田和彦、吉原重美、森川昭廣、河野陽一、西牟田敏之、十字文子、相原雄幸、懸 裕篤、伊藤浩明、宇理須厚雄、近藤直実、眞弓光文、平家俊男、伊藤節子、末廣 豊、有田昌彦、古川 漸、濱崎雄平. 小児アレルギー疾患におけるアレルギー感受作の全国調査. *日本小児アレルギー学会誌* 2006; 20(1): 109-118.
- 6) 徳力周子、塚原宏一、大嶋勇成、古畑律代、塚原康代、谷崎 崇、太田徳仁、西井 学、関根恭一、眞弓光文. CoQ10の臨床的研究 小児疾患とCoQ10. 機能性食品と薬理栄養. *Journal of Japanese Society for Medical Use of Functional Foods* 2006; 3(4): 241-248.
- 7) 大嶋勇成. アレルギー性炎症の発症機序. *日児誌* 2006, 111: 16-22.
- 8) 大嶋勇成. 小児喘息におけるICSの有用性と位置付け. *臨床免疫・アレルギー* 2006; 46:48-52.
- 9) 大嶋勇成. 胎内感作とアトピー素因 臨床免疫・アレルギー科. 2006; 46: 262-266.
- 10) 大嶋勇成. 衛生仮説の妥当性と矛盾点. *小児アレルギーシリーズ:喘息*. 2006; 218-220. 斉藤博久監修、勝沼俊雄編. 診断と治療社
- 11) 眞弓光文. 第12章アレルギー疾患. 標準小児科学第6版 p312-322, 2006. 森川昭廣、内山聖編集. 医学書院
- 12) 眞弓光文. 第2部アレルギー診療の新しい展開. 第1章小児気管支喘息. 3. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005. 4) 乳児喘息. 小児科臨床増刊小児アレルギー学の新しい展開 p1291-1298, 2006. 日本小児医事出版社.
- 13) 眞弓光文. 急性気管支炎、喘息性気管支炎. 今日の治療指針2007 p947-948, 2007. 山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集. 医学書院.

- 14) 眞弓光文. 小児アレルギー診療の新たな地平を目指して. 第42回日本小児アレルギー学会会長講演. 日本小児アレルギー学会誌 2006; 20(1): 1-9.
- 15) 眞弓光文. 小児喘息における吸入ステロイド薬療法のトピックス ー日米欧の小児ガイドラインの相違を中心にー. International Review of Asthma 2006; 8(2): 21-31.
- 16) 眞弓光文. 乳児喘息に対する薬物療法 ー長期管理のポイントー. 小児科 2006; 47(7): 1071-1078.
- 17) 眞弓光文. 乳児(2歳未満)喘息の長期管理について(JPGL2005を踏まえてどのように対応すべきか?). 特集:ガイドライン2005に沿った小児喘息の管理. 喘息 2006; 19(4): 45-48.
- 18) 眞弓光文. 小児喘息の治療ガイドラインー発作時の対応. 特集:最新の気管支喘息治療. 臨床と研究 2006; 83(11): 1637-1641.
- 19) 森川昭廣、足立満、興梶博次、眞弓光文. 大人の喘息、子どもの喘息. 呼吸 2006; 25(11): 1015-1028.
- 20) 眞弓光文. 喘息を治癒させることは可能か. アレルギー・免疫 2006; 13(6):7.
2. 学会発表
- 1) 眞弓光文. アレルギー治療の考え方 ーアトピー性皮膚炎を中心に. 第53回日本小児保健学会教育講演. 2006.10.27. 山梨.
- 2) 眞弓光文. 感染と喘息. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会教育セミナー. 2006.11.3. 東京.
- 3) Ohshima Y et al. Roles of dendritic cells in allergic inflammation; a new therapeutic target for bronchial asthma. Korean Academy Pediatric Allergy Respiratory Diseases 2006. Seoul, Korea, Oct.21 2006
- 4) 大嶋勇成 シンポジウム:乳幼児気管支喘息治療の早期介入 アレルギー性炎症の発症機序
- 第109回日本小児科学科学術集会 金沢 Apr. 21-23, 2006.
- 5) 山田彰子、大嶋勇成、小俣合歓子、安富素子、徳力周子、眞弓光文. CD8+ T細胞による即時型食物アレルギー症状抑制効果の検討. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京. May 30-Jun. 1, 2006
- 6) 安富素子、金谷由宇子、山田彰子、大嶋勇成、眞弓光文. 呼吸困難、喘鳴を主訴に初回入院となった患児の予後因子の検討 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会 東京 May 30-Jun. 1, 2006
- 7) 大嶋勇成. シンポジウム:Th1/Th2パラダイムの再評価ーマウスからヒトへー 樹状細胞とT細胞のクロストークからみたアレルギー性炎症制御の可能性 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京. Nov. 2-4, 2006
- 8) 徳力周子、山田彰子、大嶋勇成、眞弓光文. エンドセリン1刺激による肺線維芽細胞の機能的変化に及ぼすロイコトリエン D4 の作用 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会東京 Nov.2-4, 2006
- 9) 山田彰子、大嶋勇成、小俣合歓子、安富素子、徳力周子、眞弓光文. CD8+ T細胞による即時型食物アレルギー症状抑制効果の検討. 第43回日本小児アレルギー学会. 幕張. Nov. 25-26, 2006
- G. 知的財産の出願・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 | なし |

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

分担研究者 海老澤元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部部長
研究協力者 小俣貴嗣 国立病院機構相模原病院小児科

研究要旨

食物アレルギーに関連した問題は医師ごとの考え方の違いによるところが大きい。食物アレルギーを臨床の現場ではアレルギーを専門としない非専門医が診療するケースが多く、正しく診断が行われていないことや一度指示した食物制限を漫然と継続してしまうこともある。これはアレルギー疾患に関する理解の不足、即ち食物アレルギーと乳児アトピー性皮膚炎との関連性、食物アレルギー全体像の把握、抗原特異的 IgE 抗体の汎用と無理解などが要因としてあげられる。また乳児期の初期診断の難しさ、抗原特異的 IgE 抗体への過剰な依存も一因となっている。このような問題点を是正し、診療体制の統一を図れるよう食物アレルギー診療のための指針の作成を行った。非専門医の診断技術を向上させること、また診療所と専門施設での違いや役割を明確にすることで早期診断、早期治療が可能になると考えられる。初期診療に関わる非専門医が正しい知識を持って診療に携わって頂くだけで現在の食物アレルギーに関連した混乱はかなり是正されることが考えられる。

A.研究目的

食物アレルギーに関連した最も大きな問題は医療機関における対応、つまり医師ごとの考え方の違いにある。医療機関での対応の違いが発生する根底の要因はアレルギー疾患に関する理解の不足と食物アレルギーの診断と治療における混乱とに大きく分けられる。現在食物アレルギーの治療は「原因食物の必要最小限の除去」が唯一であり、適切な診断が求められている。我が国の食物アレルギー診療のレベルの底上げ、即ち非専門医の食物アレルギーへの理解の広がりや専門医との病診連携が早期診断の鍵となる。今回、食物アレルギーの診療にすぐに実践できる食物アレルギーの早期診断・治療への診療指針の作成を試みた。

B.研究方法 C.研究結果

非専門医に対して診断から治療までの流れや食物アレルギー全体知識の啓発を行うことは必要不可欠である。食物アレルギーの診断をする上で、全体像を理解することは食物アレルギーの診療に携わる医療従事者にとって必須の事である。我が国で多い食物アレルギーの簡潔なまとめとして厚生労働科学研究班による「食物アレルギーの診療の手引き 2005」から臨床型分類を示す(表 1)。外来診療の中で対象を想定して患者および保護者からの確かつ

有益な情報を得ることができるように平易な質問から構成された問診表を作成した(表 2)。さらに食物アレルギーを疑った後の診断法を、乳児期発症例で湿疹が主たる症状で食物アレルギーの関与が疑われる場合と即時型症状が疑われる場合とに分けて作成した(図 1、図 2)。作成にあたり上記手引きをより平易なものとし、一般医から専門施設へ紹介するタイミングを明確に示した。食物アレルギーの反応として最も深刻なのはアナフィラキシーであり早期診断と早期治療が求められる。症状出現時の対応としてアナフィラキシーの臨床的重症度に基づき患者の症状を的確に把握した上で、迅速な処置が行えるよう対応を示した。乳児期発症の食物アレルギーは耐性獲得する可能性が高いことを広く認識してもらうために治療のなかで大きく取り上げた。また原因食物決定後の経過観察として示されているフローチャートを引用し、食物除去開始後の目安(定期的検査のスケジュールの目安、誤食歴の有無による経過観察の仕方)を示した。

表1 臨床型分類

臨床型	発症年齢	頻度の高い食品	診断の難易度(診断)	アナフィラキシーシンドロームの可能性
新生児/乳児発症型	新生児期	母乳(母乳性乳)	(*)	(*)
食物アレルギーの疑われる乳児アトピー性皮膚炎*	乳児期	鶏卵、牛乳、小麦、大豆など	多くは(++)	(+)~(++)
じんましん、アナフィラキシーなど	乳児期~成人期	乳児~幼児: 鶏卵、牛乳、小麦、大豆、魚卵など 学童~成人: 小麦、大豆、イカなど 幼児~成人: 鶏卵、牛乳、小麦、大豆、魚卵、そば、ピーナッツなど	鶏卵、牛乳、小麦、大豆など (+)~(++) その他の多く(++)	(++)
食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FEIA/FDEIA)	学童期~成人期	小麦、大豆、イカなど	(+)~(++)	(++)
口腔アレルギー症候群(OAS)	幼児期~成人期	果物・野菜など	(+)~(++)	(+)~(++)

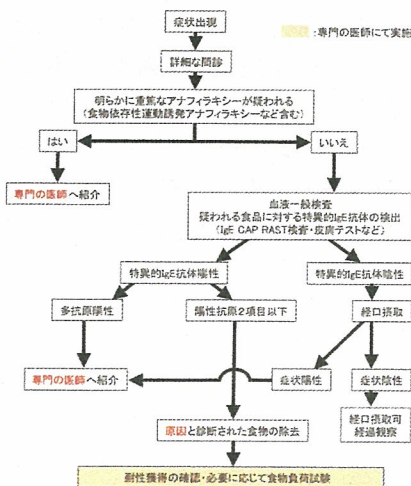
*物性の異なる複数の食品は、微量でも存在する可能性がある。全ての乳児アトピー性皮膚炎に食物が関与しているわけではない。

表2 質問表

○新生児のお子さんをお持ちの方で
・母乳や育児用粉乳を飲むことで血便や下痢などの症状を認めたことがある。
・下痢が慢性し体重増加不良を認める。
○乳児の慢性の湿疹でお悩みの保護者の方に
・顔面から始まる慢性の強い湿疹が2ヶ月以上継続している。
・ある食品を経母乳的、あるいは本人が初めて摂取することで数時間から1日、2日を経て湿疹が出現したことや既存の湿疹が増悪したことがある。
○すべての年齢層で
・ある食品を摂取した後、2時間以内になんらかの症状*が出現したことがある。
○小学生以上の方で
・小麦製品、魚介類を摂取後、2~4時間以内に運動したことでなんらかの症状*が出現したことがある。
○花粉症のひどい方で
・生の果物や野菜を摂取した後、口内がゆずり感など、なんらかの症状*が出現したことがある。

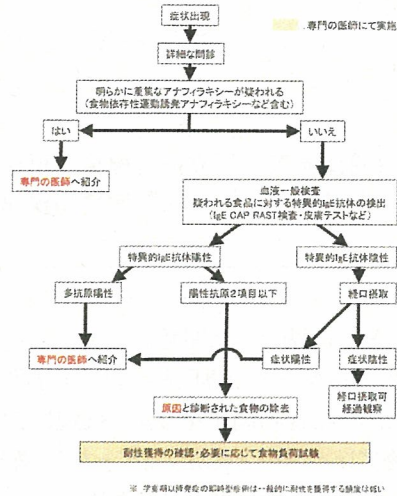
*「なんらかの症状」とは、食物アレルギーにより引き起こされる症状を指す

図1 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎



* 学童期以降食物の即時型アレルギーは一般的に慢性を獲得する頻度は低い

図2 即時型症状



* 学童期以降食物の即時型アレルギーは一般的に慢性を獲得する頻度は低い

D. 考察

食物アレルギーは患者ごとのオーダーメイドの医療が要求される。食物アレルギー患者ごとに原因となる食物も異なれば、食物アレルギーが治っていく時期、パターンも異なる。基本的には「症状が誘発される原因食物を除去すること」が唯一の治療法であり、そこに到達するためには経時的にフォローしていく正確な診断が要求される。そのためには食物アレルギー診療に関わる医療従事者すべての診断技術の向上が不可欠である。そのためには食物アレルギーの全体像を把握することは大変重要で、それを簡潔に理解してもらうために症状及び臨床型分類を示した。また質問表を導入することで患者、保護者からの的確に情報を引き出すことができると考えられる。図1に示したフローチャートは食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎の診断のためのフローチャートであるが、多食物抗原にIgE抗体感作が成立しているような例、IgE抗体陰性例、試験除去を行っても症状が改善しない例では診断が難しいので専門施設に紹介し、病診連携を進めていくことが望ましいと考えられる。図2には即時型症状にて出現した場合の診断法を示した。問診から重篤なアナフィラキシーが疑われる例(食物依存性運動誘発アナフィラキシーも含む)や、多抗原IgE陽性例などは上記と同様、専門医療施設へ紹介とした。一般診療所と専門医療施設で行われることの違いや役割を明確にすることで非専門医の負担も軽減でき、さらに早期診断・治療が可能になると考えられる。

診断が確定し、食物除去が開始されれば、食物アレルギーの治療が開始されたことになる。食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎ではただ

漠然と除去を継続するのではなく、定期的に IgE 抗体、食物負荷試験を行いながら常に耐性獲得の時期を見つけていく必要がある。治療の項で大きく取り上げることで医療従事者に対し、早期治療のターゲットを認識させることができると考える。即時型症状出現時は専門施設より診療所や一般病院に患者が搬送されるケースの方が多く、アナフィラキシーへの対応技術の取得も必須の事といえる。アナフィラキシーは即時型症状に引き続き血圧低下により脱力状態に陥り、緊急に対応しないと生命に影響を及ぼす場合もあるので注意が必要である。アナフィラキシーの臨床的重症度を非専門医も熟知しておくことで、症状出現時の早期対応を行うことが可能であり、治療が遅れることによる重症化を未然に防ぐことができると考えられる。

E. 結論

食物アレルギーの早期診断、早期治療は診療に携わる医療従事者の知識や診断技術の向上が鍵となる。食物アレルギーの理解及び診療に直結する指針の作成はその足がかりとなると考える。今後の課題は作成した指針を広く普及させ、それにより食物アレルギーの全体像を医師が十分理解したうえで個々のケースの診療にあたること、非専門医・専門医がそれぞれの診療範囲を守り、重症例や多抗原感作陽性症例など食物負荷試験が必要なケースあるいは原因の診断がつかめないアナフィラキシー例などでは専門医療機関に紹介して精査することにより生活の質の向上を目指し適切な対応を行っていくことが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Motohiro Ebisawa: Management of Food Allergy: "Food Allergy Management Guideline 2005" by National Food Allergy Research Group Supported by the Ministry of Health, Welfare, and Labor: Korea Journal of Asthma, Allergy and Clinical Immunology 26(3), 177-185, 2006
- 2) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M: The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. J Allergy Clin Immunol 2007 (In press)
- 3) 海老澤元宏: 食物アレルギーへの対応について

—厚生労働科学研究班による「食物アレルギーの診療の手引き 2005」—, アレルギー 55(2) 107-114 (2006)

- 4) 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 乳児期発症食物アレルギーに関する検討(第1報)—乳児アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関係—, アレルギー 55(2) 140-150 (2006)
- 5) 池松かおり, 田知本寛, 杉崎千鶴子, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 乳児期発症食物アレルギーに関する検討(第2報)—卵・牛乳・小麦・大豆アレルギーの3歳までの経年的変化—, アレルギー 55(5) 533-541 (2006)
- 6) 池田有希子, 今井孝成, 杉崎千鶴子, 田知本寛, 宿谷明紀, 海老澤元宏: 食物アレルギー除去食中の保護者に対する食生活のQOL調査および食物アレルギー児の栄養評価, 日本小児アレルギー学会誌 20(1) 119-126 (2006)
- 7) 海老澤元宏: 誤解されやすい子どものアレルギー—食物アレルギーの正しい診断に向けて—厚生労働科学研究班による「食物アレルギーの診療の手引き 2005」—, 小児保健研究 65(2) 165-170 (2006)
- 8) 海老澤元宏, 今井孝成: 食物アレルギー診療ガイドライン 2005 解説(1), 日本小児アレルギー学会誌 20(2) 178-180 (2006)
- 9) 向山徳子, 西間三馨, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 小倉英郎, 河野陽一, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文(日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会): 食物アレルギー診療ガイドライン, 日本小児科学会雑誌 110(7) 904-911 (2006)
- 10) 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏: 入院加療した食物アレルギー合併乳児重症アトピー性皮膚炎患者に関する検討(第1報), 日本小児科学会雑誌 110(11) 1534-1539 (2006)
- 11) 井口正道, 宿谷明紀, 小俣貴嗣, 田知本寛, 海老澤元宏: 入院加療した食物アレルギー合併乳児重症アトピー性皮膚炎患者に関する検討(第2報), 日本小児科学会雑誌 110(11) 1540-1544 (2006)
- 12) 杉井京子, 田知本寛, 宿谷明紀, 鈴木誠, 海老澤元宏: 小児の口腔アレルギー症候群(Oral Allergy Syndrome)と、小児アレルギー疾患患児の各種花粉への感作状況, アレルギー 55(11) 1400-1408 (2006)
- 13) 富川盛光, 鈴木直仁, 宇理須厚雄, 粒来崇博, 伊藤節子, 柴田瑠美子, 伊藤浩明, 海老澤元宏: 日本における小児から成人のエビアレルギーの臨床像に関する検討, アレルギー 55(12) 1536-1542 (2006)

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

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

分担研究者：岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

研究要旨

鼻アレルギー診療ガイドラインに基づいて、アレルギー性鼻炎の診断基準、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をまとめた。また、それぞれの項目に関連した注意点、問題点についても検討した。

A.研究目的

アレルギー性鼻炎は、現在全国民の 20%を超える高い罹患率が指摘されている。なかでも日本特有といえるスギ花粉症患者の増加が問題となっている。スギ花粉症は、花粉飛散量が多いこと、飛散距離が長いこと、ヒノキ花粉と共通抗原を持つことからスギ花粉症患者の病期期間が長いなど他国の花粉症にはみられない特徴がある。また、アレルギー性鼻炎の自然改善率は低く、特に小児では多くが改善がないまま成人に移行していること、喘息発症の独立した危険因子であることも指摘されており、アレルギー性鼻炎の早期診断および重症度に合わせた早期治療が必要と考えられる。そこで鼻アレルギー診療ガイドラインに基づいて診断基準、重症度の判定基準、早期治療について要点をまとめ、注意点、問題点を検討する。

B.研究方法

2005 年に発行された鼻アレルギー診療ガイドライン第 5 版を基本に、これまでの我々の臨床研究結果と文献を基にした考察から検討を加えた。

C.研究結果、 D 考察

1.早期診断について

ポイントは早期に本疾患を疑い適切に診断を進めていくことであり、同時に患者への啓蒙と診療者が正確な疾患概念を持つこと、常に抗原の検索を考慮することが重要である。アレルギー性鼻炎は発作性反復性のくしゃみ、水性鼻漏、鼻閉を 3 主徴とする鼻粘膜の I 型アレルギー疾患であり、典型的な有症者の約 95% で原因抗原が同定される。

・注意点として、①抗原特異的 IgE 抗体の存在(感作陽性)は、必ずしも発症を意味するものではなく、原因抗原を意

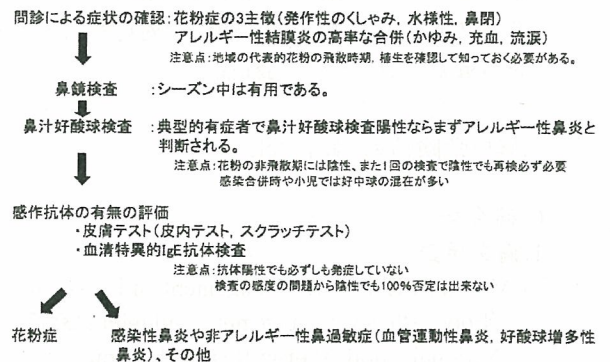
味しない。感作陽性者のアレルギー性鼻炎発症者の割合(発症率)は数%~50%と抗原、年齢などにより大きく異なる。

②血清総 IgE 値は高値を呈さないことも多く、抗原特異的 IgE 値との関連も低く、必須の検査ではない。③薬剤による検査への影響

・鑑別疾患として感染性鼻炎、非アレルギー性鼻粘膜過敏症がある。

・問題点として、問診のみによる診断では偽陽性が多いこと、また、逆に小児喘息やアトピー性皮膚炎の患児の保護者は鼻症状に関心が低いことが少なくないことは注意すべきであることが挙げられる。

表1 花粉症の診断の流れ(シーズン中の患者)



2.重症度分類について

アレルギー性鼻炎の 3 主徴でもあるくしゃみ発作、鼻漏、鼻閉の程度から分類される。くしゃみは 1 日の回数、鼻汁は 1 日の搔鼻回数、鼻閉は口呼吸の時間で分類される。アレルギー性鼻炎の重症度分類は、患者の重症度の評価のみならず、患者の治療効果、経過の評価、薬効など治療評価などにも用いられる。

・QOL による重症度評価: QOL の向上を治療目標にす

るものとして日本人の文化、生活環境に合わせたアレルギー性鼻炎疾患特異的調査票 (JRQLQ) が使われる。JRQLQ による患者の重症度評価と前述の客観的症候群度分類に基づいた重症度分類には高い相関がみられる。

3. 早期治療

治療の目標は、患者が、①症状はないか、あっても軽度で日常生活に支障がなく、薬もあまり必要ではない状態 ②症状は持続的に安定していて急性増悪があっても頻度は低く (年に数回、2 週程度)、遷延しない状態 ③抗原誘発反応がないか、または軽症の状態 になることである。

・治療法：治療法として①患者とのコミュニケーション ②薬物治療 ③抗原特異的免疫治療 ④手術治療が挙げられる。通年性アレルギー性鼻炎、花粉症に対する治療指針を表 2, 3 に示す。

表2 通年性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	軽症	中等症		重症	
		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型
重症度					
病型					
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ①、②いずれか一つ	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③局所ステロイド薬 ①、②、③のいずれか一つ必要に応じて①または②に③を併用する	①LTs拮抗薬 ②TXA2拮抗薬 ③局所ステロイド薬	局所ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	局所ステロイド薬 + LTs拮抗薬またはTXA2拮抗薬 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の5~7日間限りで用いる
鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術 特異的免疫療法 抗原除去・回避					

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数ヶ月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。

表3 花粉症に対する治療指針

重症度	軽症	中等症		重症・難治性	
		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする混合型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする混合型
重症度					
病型					
治療	①遊離抑制薬 ②第2世代抗ヒスタミン薬 ③LTs拮抗薬 ①②③のいずれか一つ	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬 ③点鼻用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬	第2世代抗ヒスタミン薬 + LTs拮抗薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	第2世代抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + LTs拮抗薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の5~10日間限りで用いる。鼻閉が特に強い症例では経口ステロイド薬4~7日間で治療開始することもある
点鼻用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬 鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術 特異的免疫療法 抗原除去・回避					

・問題点：治療指針の内容についてエビデンスの構築が今後必要である。

E. 結論

G. 研究発表

1. 論文発表

- Harada M., Magara-Koyanagi K., Watarai H., Nagata Y., Ishii Y., Kojo S., Horiguchi S., Okamoto Y., Nakayama T., Suzuki N., Yeh W., Akira S., Kitamura H., Ohara O., Seino K., Taniguchi M. IL-21-induced Be cell apoptosis mediated by natural killer T cells in the suppression of IgE responses. *Journal of Experimental Medicine*. 203:2929-2937, 2006.
- Delaunay J., Sasajima H., Yokota M., Okamoto Y.. Side-by-side comparison of automatic pollen counters for use in pollen information systems. *Ann Allergy Asthma Immunol in press*.
- 岡本美孝, 米倉修二, 大川 徹, 堀口茂俊, 茶園英明, 國井直樹, 山本陸三朗. 小児アレルギー性鼻炎の疫学調査. *小児耳鼻咽喉科* 27: 62-66, 2006.
- 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の治療戦略. *医事新報* 4283: 53-57, 2006.
- 岡本美孝. 花粉症に備える一減感作療法. *メディカル朝日* 1号, 2006.
- 岡本美孝. 免疫療法の改良アプローチ、特に舌下減感作療法について. *アレルギーの臨床* 343: 41-47, 2006.
- 岡本美孝, 國井直樹, 大川 徹, 米倉修二, 小澤仁. スギ花粉症の現状. *治療* 88: 218-224, 2006.
- 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の疫学—2005年の調査から. *医学のあゆみ* 216: 329-333, 2006.

2. 学会発表

- 岡本美孝: アレルギー性鼻炎の現状と今後の治療. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー. 平成 18 年 11 月, 東京
- Okamoto Y., Horiguchi S., Yonekura S., Okawa T.. Early intervention in pediatric allergic rhinitis. 第 18 回日本アレルギー学会春季大会. English symposium. 平成 18 年 6 月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究者 池澤 善郎
横浜市立大学大学院 医学研究科 環境免疫病態皮膚科学教室 教授

研究要旨

アトピー性皮膚炎患者の自己管理と個別化医療に必須と考えられる早期診断基準と早期治療法の草案を作成した。今後、それらの有効性や有害事象について検証を進めていく。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎患者の自己管理と個別化医療に必須と考えられる早期診断基準と早期治療法を確立したうえで、それらの有効性や有害事象について検証することを目的とする。

B. 研究方法

まず、アトピー性皮膚炎（AD）の早期診断と早期治療法の草案をまとめる。AD未発症者と発症者を対象としてそれらの有効性を検証する。具体的には検診をうける乳幼児や病院受診患者である。その結果について統計学的に解析する。（倫理面への配慮）説明のち同意を得たうえで匿名化して解析を行う。

C. 研究結果

本年度は過去の文献や各学会の指針をもとにアトピー性皮膚炎（AD）の早期診断基準と早期治療法の草案をまとめた。また、これらの有効性や有害事象を検証するために適した臨床試験方法を検討中である。

D. 考察

日本皮膚科学会によって作成されたADにおけるガイドラインをもとに、アトピー性皮膚炎（AD）の早期診断基準と早期治療法の草案を作成した。今後、これらを用いた臨床試験の解析結

果を踏まえれば、実地臨床に即した、より良い早期診断基準と早期治療法を確立することができるものとする。

E. 結論

ADの自己管理や個別化医療に役立つ早期診断基準と早期治療法を確立することができるように今後も研究を継続する予定である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kambara T, Aihara M, Matsukura S, Sato I, Kubota Y, Hirasawa T, Ikezawa Z: Int Arch Allergy Immunol, 141:151-157, 2006.

2. 学会発表

1) 蒲原毅、田中良知、立脇聡子、田中貴美代、猪又直子、池澤善郎 乳幼児時期アトピー性皮膚炎の有症率に関する研究. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 2006, 5.

2) 山口絢子, 相原道子, 小林雄輔, 池澤善郎: アトピー性皮膚炎の経過における角層内神経成長因子の定量的検討と抗アレルギー薬の影響. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2006, 11.

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

なし

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
喘息予防・管理ガイドライン2006 作成委員 作成委員長 大田 健	喘息予防・管理ガイドライン2006	社団法人 日本アレルギー学会 喘息ガイドライン 専門部会	喘息予防・管理ガイドライン 2006	協和企画	東京	2006	1-223
ARIA2001 日本語版編 修委員会 委員長 大田 健	ARIA2001 《日本語版》	ARIA日本 委員会	ARIA2001 《日本語版》	協和企画	東京	2006	1-164
大田 健	アレルギー性気管支 アスペルギルス症	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療	医学書院	東京	2006	581-582
植木重治、 足立哲也、 大田 健	好酸球の活性化	工藤翔二 土屋了介 金沢 実 大田 健	Annual Review 呼吸器	中外医学社	東京	2007	24-31
長瀬洋之 大田 健	放射線肺障害の分子 病態	工藤翔二 土屋了介 金沢 実 大田 健	Annual Review 呼吸器	中外医学社	東京	2007	106-111
大田 健	[総説] 気管支喘息 overview	大田 健 一ノ瀬正和	呼吸器common diseaseの診療 「気管支喘息の すべて」	文光堂	東京	2007	2
長瀬洋之	I. 喘息とは？喘息の 基礎知識 4. 感染の関与 自然免疫とは	大田 健 一ノ瀬正和	呼吸器common diseaseの診療 「気管支喘息の すべて」	文光堂	東京	2007	52-53
足立哲也	II. 喘息の診断の進め 方 [B]診断につながる臨 床検査所見 1. 血液検査でわかる こと	大田 健 一ノ瀬正和	呼吸器common diseaseの診療 「気管支喘息の すべて」	文光堂	東京	2007	134-137

大田 健	III. 喘息の治療の考え方 [C]どんな薬物で治療するか？ 1. 長期管理薬（コントローラー）	大田 健 一ノ瀬正和	呼吸器common diseaseの診療 「気管支喘息のすべて」	文光堂	東京	2007	252-258
大田 健	III. 喘息の治療の考え方 [D]長期管理で推奨される薬物療法 1. 重症度に応じた段階的薬物療法 1) 成人の場合	大田 健 一ノ瀬正和	呼吸器common diseaseの診療 「気管支喘息のすべて」	文光堂	東京	2007	276-279
大田 健	III. 喘息の治療の考え方 [F]将来の治療 3. アレルギー性喘息における抗IgE抗体療法	大田 健 一ノ瀬正和	呼吸器common diseaseの診療 「気管支喘息のすべて」	文光堂	東京	2007	312-315
大田 健	III. 喘息の治療の考え方 [F]将来の治療 3. アレルギー性喘息における抗IgE抗体療法 ヒト抗IgE抗体とは	大田 健 一ノ瀬正和	呼吸器common diseaseの診療 「気管支喘息のすべて」	文光堂	東京	2007	316-317
足立哲也、 大田 健	呼吸器系の生物学 好酸球と呼吸器疾患	工藤翔二 土屋了介 金沢 実 大田 健	Annual Review 呼吸器	中外医学社	東京	2006	44-55
大嶋勇成	衛生仮説の妥当性と 矛盾点	勝沼俊雄 編、斉藤博 久監修	小児アレルギー シリーズ：喘息	診断と治療社	東京	2006	218-220
眞弓光文	第12章アレルギー疾患.	森川昭廣、 内山聖	標準小児科学 第6版	医学書院	東京	2006	312-322
眞弓光文	小児気管支喘息治療 ・管理ガイドライン2 005. 4) 乳児喘息.		小児科臨床増 刊小児アレルギー学の新 しい展開	日本小児医学 出版社	東京	2006	1291-129 8
眞弓光文	急性気管支炎、喘息 性気管支炎	山口徹、北 原光夫、福 井次矢	今日の治療指 針2007	医学書院	東京	2006	947-948
大嶋勇成	衛生仮説の妥当性と 矛盾点	勝沼俊雄 編、斉藤博 久監修	小児アレルギー シリーズ：喘息	診断と治療社	東京	2006	218-220