

200729015A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大田 健

平成20年（2008）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. 成人喘息の早期治療指針の作成と評価、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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12
2. 難治性喘息における呼気凝縮液の検討
足立 満・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
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
棟方 充・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19
4. 小児気管支喘息の重症度判定基準の作成と評価
森川昭廣・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・22
5. 小児気管支喘息の早期診断・早期治療の指針の作成と評価および気管支喘息に関する遺伝子解析
近藤直実・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25
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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・28
7. アレルギー性鼻炎の個別化治療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立に向けた取り組み
岡本美孝・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・31
8. アトピー性皮膚炎患者の角層神経成長因子に関する研究
池澤善郎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・34
9. 食物アレルギーにおける早期診断・早期治療に関する研究
乳児期発症食物アレルギー患者の検討
海老澤元宏・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37
10. 食物等アレルギーの早期診断・早期治療指針の作成と評価
山口正雄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・41

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

- 書籍・雑誌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45

IV. 添付資料

添付資料 1 : 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) 成人

添付資料 3 : Easy Asthma Program (EAP) 小児

添付資料 4 : 喘息コントロールテスト (ACT)

添付資料 5 : 小児喘息コントロールテスト (ACT)

添付資料 6 : 喘息日記 (改訂版)

添付資料 7 : ぜん息カード

添付資料 8 : 喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針

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

アレルギー疾患では、疾患のコントロールを得るために、患者個々の原因抗原と重症度に応じた個別の治療戦略が必要である。本研究では、ガイドラインに基づく治療を基盤に、早期診断基準、重症度評価基準、早期治療指針を自己管理と病診連携の実行を目標に、第一線の専門家が集合して我が国の現状にあった方策を創案し、その実行のための指針を作成する。最終的に完成を目指す指針は、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、「病診連携の実行指針」、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「喘息における自己管理の実行指針」であり、いずれも過去には作成されていない内容で、独創性とともに必要な性の高いものである。「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「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」は、計画通り平成18年度と平成19年度に各々完成した。医師向け喘息問診票については、Easy Asthma Program™ (EAP) 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Asthma Control Test™ (ACT；喘息コントロールテスト)を用いることに決定し、企業ロゴのないものを作成した。また小児のためのACTも分担研究者の森川を中心に作成した。ACTとPEFが記入可能になった喘息日記と喘息の患者カード（「ぜん息カード」）も完成した。このようにして作成した道具立てを用いて指針を実行し評価する。そして、さらに完成度の高い指針を作成し、喘息死ゼロを目指す治療戦略を提言する。

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、新しい抗原曝露試験の確立を目指す。これまでに遺伝子検索キットがほぼ完成し、環境中のダニアレルゲンの量をテープ法により高感度にモニターする方法が確立された。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。また、喘息の遺伝的背景及びアレルゲンの探索は、個別化医療の実現につながることを期待される。

本研究により喘息死ゼロの実現に近づき、花粉症やアトピー性皮膚炎の治療効果が改善し、原因食品や薬物が同定されることが期待される。そして、喘息を基盤として、病診連携や専門医と一般医との連携も実現し、診療の効率の改善と適正化による医療費の節約、国としての負担軽減が期待される。

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
 棟方 充
 福島県立医科大学医学部呼吸器科
 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

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。アレルギー疾患では、疾患の

コントロールが診療の目標となり、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。また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。さらに診断や治療に苦
 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。本研究では、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
 ントロールを可能にすることを目指す。さらに、
 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、指針の中で具体的に提言
 し、適切な連携を推進する。

本研究におけるもう一つの課題として、喘息死
 ゼロ作戦を実行するための指針の作成が重要な
 位置を占めている。上述の喘息の自己管理による
 疾患のコントロール、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の指針
 の作成と整合性を保つことで、課題相互の情報交
 換が内容の充実につながることを期待できる。そ
 のような視点を保ちながら、「喘息死ゼロ作戦の
 実行に関する指針」を作成し、ガイドラインに沿
 った喘息の診療が現実の医療に即して実行され
 る方策の確立を目指し、喘息死が限りなくゼロに
 近づくための治療戦略を本研究の課題全体を通
 じて提言することを目指す。

本研究中の基礎研究では、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と考えられる候補遺伝子について、インベダーアッセイ法により遺伝子多型のパネル化を行い、環境中のアレルギー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

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。（内容は昨年度報告書添付資料1参照、冊子として新たに作成中）

a) 気管支喘息

- | | |
|-------------|------------------------------|
| 1) 早期診断基準 | 成人：棟方 充
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
大田 健
小児：近藤 直実 |

b) 花粉症（アレルギー性鼻炎） 岡本 美孝

c) アトピー性皮膚炎 池澤 善郎

d) 食物等アレルギー

食物アレルギー：海老澤 元宏

薬物アレルギー：山口 正雄

以上の分担で作成したものを持参し、班会議を開催して、全員で討議し、最終案をもとに大田健が監修を行ない完成した。研究協力施設に配布し、実際の診療から評価を受け今後の改訂を図る。

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、成人用と小児用の両方をEasy Asthma Program™ (EAP)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）を考慮して最終案をまとめた（添付資料2,3）。EAPは、最初に導入した企業のロゴマークを消去した形で使用するための版権の問題も解決し、必要部数の印刷と配布を終了した。現在、本研究の参加施設における日常診療において使用が開始されている。重要なことであるが、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™(ACT ; 喘息コントロールテスト)の日本語版を用いることに決定し、最初に導入した企業のロゴマークを消去した形で使用するための著作権の問題も解決して、必要部数の印刷と配布を終了した。現在、本研究の参加施設における日常診療において、喘息コントロールの評価に、ピークフロー (PEF) とともに ACT の使用が開始されている。(添付資料4) また小児のための ACT も分担研究者の森川を中心にまとめられた。成人の ACT が5項目の質問であるのに対して、小児では7項目の質問が選定され、4項目は患児に対する質問で3項目は保護者への質問となっている。成人の ACT は25点満点であるが小児の ACT は35点満点で評価される。(添付資料5)

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作成し、研究参加施設に配布した。(添付資料6)

4. 喘息の患者カードの作成

「ぜん息カード」を作成し、研究参加施設に配布した。項目としては、患者個人の日常の治療内容、急性増悪時の通常への対応と注意点、合併症などの診療情報、かかりつけ医および救急時の受診先などに関する情報などが含まれている。本カードを患者が携行することにより主治医と急性増悪時に受診する医療機関との連携が密となり、迅速で適切な対応が可能となることが期待される。(添付資料7)

5. 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構築し、活動を開始した。具体的には、医師会の担当責任者との面会、医師会長との面会を経て、理事会での承認を得た上で、本研究の趣旨を医師会全体に説明する場を得ることが必要である。そして、EAP、ACT、喘息日記、ぜん息カードなどを実地の医療のなかで使用してもらい、本研究での提言の評価と検証をすすめる。その結果は、「病診連携の実行指針」に反映されるとともに、実際の日常診療に役立つ治療指針の作成にも寄与することが期待される。また、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」に基づく診療の実行でもあり、提言しているゼロ作戦の評価の一端となるものでもある。

6. 「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」の作成

「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を医学専門家、医師会担当理事、患者会代表者からなる喘息死ゼロ作戦評価委員会と厚生労働省疾病対策課の担当者との協議を通じて完成した。(添付資料8) 基本的には、明解、簡便、実行可能ということを念頭に作成した。上述のように本研究班で作成した EAP、ACT、喘息日記、ぜん息カードを使用することを含めた指針となっており、本研究班の病診連携を含めた研究参加施設で実行される喘息の診療と整合性が保たれている。したがって、本研究の推進は、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」の検証に結びつくものとしても機能することが期待される。

喘息死ゼロ作戦評価委員会の委員および喘息死ゼロ作戦推進委員会の委員は下記の通りである。

喘息死ゼロ作戦評価委員会委員

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：栗山真理子

本委員会は、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。

喘息死ゼロ作戦推進委員会委員

北海道：西村正治（北海道大学）

東北：田村 弦（仙台気道研究所）

関東・甲信越：工藤宏一郎（国際医療センター）

北陸：藤村政樹（金沢大学）

中部・東海：榊原博樹（藤田保健衛生大学）

近畿：中島重徳（近畿大学）

中国：高橋 清（南岡山医療センター）

四国：上田暢男（愛媛県立中央病院）

九州：興梠博次（熊本大学）

各地域でまとめ役として、喘息死ゼロ作戦の推進においてリーダーシップのとれる喘息専門家を選択している。

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、分担研究者の近藤を中心にインベーターアッセイ法により候補となる遺伝子多型のパネル化が行われている。候補は、TGF-β、MIF、TARC、IL-18、UGRP-1 などのプロモーター遺伝子、PAI-1、MDC、EGFR、FCER1 (FcεRIβ) などの遺伝子である。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で、喘息に関連する遺伝的背景を明らかにすることが期待される。

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。倫理委員会の許可を得て、喘息、

花粉症、アトピー性皮膚炎の症例を対象として、高感度アレルギー測定法により、テープ法で得られた微量検体でアレルギー量の測定を開始している。

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。基本的な実験プロトコルは、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、患者のアレルギー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もので、「マウスによる抗原曝露誘発試験法」の確立をめざすものである。総 IgE、抗原特異 IgE 抗体の測定を通じてリンパ球のドナーを選定し、主要抗原のチリダニを用意し予備実験を開始している。

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」、「ぜん息カード（患者カード）」が完成した。「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、EAP と ACT という検証された問診票の内容を踏襲し、新しいガイ

ドラインとの整合性を考慮して改変したものである。したがってそれぞれの検証は出来ているものと位置付けられる。「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」の作成と検証は、新たな課題の想起をもたらし、個別の研究プロジェクトに反映された。例えば、喘息の早期診断として、いかにして咳喘息を診断するか、あるいは小児の喘鳴が喘息によるものであることを診断するかという視点から、呼気NOに関する検討が成人と小児で行われ有意な結果が得られた。その他分担研究者の個別研究により、さらに充実した「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」が完成できるものと期待される成果がみられている（個別研究参照）。今回新たに作成した喘息日記は、PEFとともにACTスコアが記載出来るので、本研究で推進する治療計画に沿った自己管理の評価の際に活用出来る。またさらに有用な評価のための指標が明らかとなれば、改訂することが必要と考えられる。「ぜん息カード」についても、今回作成したものを元に、使用する地域の医療環境に合わせて改訂することが必要と考えられるが、患者情報として必要な項目は網羅していると評価されている。

病診連携のネットワーク構築については、基本的な流れとしては、医師会の担当責任者との面会、医師会長との面会を経て、理事会での承認を得た上で、本研究の趣旨を医師会全体に説明する場を得ることが必要である。そして、EAP、ACT、喘息日記、ぜん息カードなどを実地の医療のなかで使用してもらい、本研究での提言の評価と検証をすすめる。そして、研究班全体で研究者の施設ごとに実際に実行した方法を提示しあい、円滑にネットワークが構築される方策をまとめて「病診連携の実行指針」とする。病診連携のネットワーク構築は、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を実行する上で欠かせないものである。

「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」の効果については、研究班のメンバーの各施設を中心にした地域での評価と厚生労働省から年次ごとに集計されている喘息死の調査結果により評価さ

れる。本指針の直接的な効果は未だ評価できる段階ではないが、喘息死は順調に減少傾向を示しており、本指針がその傾向をさらに促進しゼロにさらに近づく結果をもたらすかどうか、興味の持たれるところである。

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。遺伝子多型のパネル化により同一検体で複数の遺伝子多型を検出し解析することが可能となる。候補遺伝子の選択によるバイアスはあるが、複数の遺伝子多型の検出結果が喘息の表現型との関連性を明らかにする可能性が期待できる。また検討する遺伝子は、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、結果の解釈する際に病態における機能的側面を考慮することができるものと考えられる。

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ギー量測定法は、アレルギーからみた患者個々の生活環境における暴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、今後症例を重ねることにより、臨床における指導効果について評価できるものと期待される。

免疫不全マウスによる抗原暴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。まずは喘息と薬物アレルギーに焦点を絞って検討を続ける予定である。

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。

本年度は、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」、EAP、ACT、「喘息日記」、「ぜん息カード」などを計画通り完成し実際の使用を開始した。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が構築され、本研究班の提言に沿った診療が実行

されている。この結果は、「病診連携の実行指針」の作成に反映される。また、一方の大きな課題である「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を完成した。指針の内容は、本研究班で検討する診療内容と整合性を保つものであり、本研究班の臨床的課題を推進することにより提唱している喘息死ゼロ作戦が検証され評価される。

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遺伝子検索キットの作製、テープ法により得られた検体による環境中のアレルゲン量の測定、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。

なお、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。

研究計画を完遂すべき次年度に向けて、研究が順調に進行し成果を上げつつあると言える。

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, 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.* 2007;143 Suppl 1:56-9.

2) Ueki S, Kato H, Kobayashi Y, Ito W, Adachi T, Nagase H, Ohta K, Kayaba H, Chihara J. Anti- and proinflammatory effects of 15-deoxy-delta-prostaglandin J2(15d-PGJ2) on human eosinophil functions. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143 Suppl 1:15-22.

3) Ohbayashi H, Adachi M, Ichinose M, Ohta K, Kokubu F, Sano Y, Tamura G, Tohda Y, Hirata K, Yasuba H. [A multicenter, open-label, randomized comparison of suppressive effects on asthmatic inflammation of lower airways and improved effects on health-related QOL between HFA-BDP and fluticasone propionate] *Alerugi.* 2007 Jun;56(6):577-86.

4) Tamura G, Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: Comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir Med.* 2007 Sep;101(9):1895-902.

5) Tashimo H, Yamashita N, Ishida H, Nagase H, Adachi T, Nakano J, Yamamura K, Yano T, Yoshihara H, Ohta K. Effect of Procaterol, a beta(2) Selective Adrenergic Receptor Agonist, on Airway Inflammation and Hyperresponsiveness. *Allergol Int.* 2007 Sep;56(3):241-7.

2. 学会発表

1) 大田 健：GINA 世界喘息デー2007/日本 最新の喘息ガイドライン-GINA2006 のすべて4. 喘息の評価と治療そして監視. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月

2) 大田 健：教育講演 9 新しい喘息ガイドライン-JGL2006 と GINA2006-. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月

- 3) 大田 健: イブニングシンポジウム 11 気管支喘息治療の新たな発展を目指して 2. GINA および JGL の到達点. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月
- 4) 吉原久直、長瀬洋之、山名研司郎、長崎のりこ、小島康弘、原 麻恵、山村浩一、矢野智湖、植木重治、石田博文、倉持美知雄、大林王司、中島幹夫、足立哲也、大田 健: PP264 シリカ肺障害モデルマウスに対する KGF 発現プラスミド投与の効果. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月
- 5) 大林王司、小島康弘、原 麻恵、長崎のりこ、中島幹夫、長瀬洋之、足立哲也、中野純一、滝澤始、大田 健: PP378 当院における Churg-Strauss 症候群の臨床的検討. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京 2007 年 5 月
- 6) 大田 健: シンポジウム 2 喘息治療の現状と評価 内科の立場から. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京 2007 年 6 月
- 7) 大田 健: ミニシンポジウム 6 成人気管支喘息-評価法、治療、及び長期管理 気管支喘息に対する抗 IgE 抗体(omalizumab)の臨床成績. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京 2007 年 6 月
- 8) 長瀬洋之、大田 健: シンポジウム 7 アレルギー治療戦略の基礎的検証 Toll-like 受容体を標的としたアレルギー治療戦略. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
- 9) Ymashita N, Ohta K: シンポジウム 8(English session) アトピー疾患と気管支喘息における環境汚染の影響 Effects of environmental pollution on bronchial asthma and atopic disease. Bronchial asthma and diesel exhaust particulates (DEP). 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
- 10) 大田 健: イブニングシンポジウム 6 各世代における喘息治療の問題点と対策 成人. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
- 11) 田村 弦、大田 健: ミニシンポジウム 5 気管支喘息-長期管理 喘息患者と COPD 患者の治療薬に対するアドヒアランス-貼付薬と吸入薬の比較. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
- 12) 植木重治、木原順子、田名邊雅子、竹田正秀、山口一考、千葉タ貴人、伊藤 亘、萱場広之、荻原順一、増田倫子、足立哲也、大田 健: 一般演題 (デジタルポスター) 好酸球 3 299 PPAR α アゴニストは好酸球の生存を抑制する. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
- 13) 川上綾子、山口正雄、額綱力也、鈴木真穂、小宮明子、荻原雄一、長尾みづほ、野間雪子、徳田玲子、藤澤隆夫、長瀬洋之、大田 健、山本一彦: 一般演題 (デジタルポスター) 免疫療法、減感作療法 266 スギ減感作療法における血清中 blocking antibody に関する機能解析. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
- 14) 山村浩一、足立哲也、増田倫子、長瀬洋之、大田 健: 一般演題 (デジタルポスター) 免疫療法、減感作療法 266 Luminex system を用いた好酸球細胞内タンパクリン酸化の網羅的検討. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
- 15) 鈴木真穂、額綱力也、飯倉元保、中江 進、松本健治、松島綱治、斎藤博久、山口正雄、山本一彦: 一般演題 (デジタルポスター) 好酸球 4 302 IL-33 による好酸球活性化. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
- 16) 足立哲也、花香里子、増田倫子、吉原久直、長瀬洋之、大田 健: 一般演題 (デジタルポスター) 動物モデル 7 176 喘息モデルマウスにおける TAT-PTSN の気道炎症抑制効果. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007 年 11 月
- 17) 長瀬洋之、山口正雄、矢野智湖、吉原久直、山村浩一、鈴木真穂、倉持美知雄、石田博文、足立哲也、大田 健: 一般演題 (デジタルポスター) 肥満細胞、好塩基球 4 348 ウイルス性気道炎症に

におけるマスト細胞の生体防衛的役割の検討. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007年11月

18) 大林王司、滝澤 始、中野純一、大田 健：一般演題(デジタルポスター) 膠原病と類縁疾患 1445 2006年度に当院にて経験した Churg-Strauss 症候群の臨床的検討. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007年11月

19) 矢野智湖、長瀬洋之、山村浩一、鈴川真穂、倉持美知雄、石田博文、足立哲也、大田 健：一般演題(デジタルポスター) 低 pH が気道上皮細胞からサイトカイン・ケモカイン分泌に及ぼす影響. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜. 2007年11月

3. 和文原著

1) 大林王司、中島幹夫、長瀬洋之、足立哲也、大田健：長期の臨床経過をもつ原発性肺高血圧症の一例. 帝京医学雑誌. 30: 3, 175-179.

2) 大林浩幸、足立 満、一ノ瀬正和、大田 健、國分二三男、佐野靖之、田村 弦、東田有智、平田一人、安場広高：

Hydrofluoroalukan-Beclomethasone Dipropionate と Fluticasone Propionate の喘息気道炎症と健康関連 QOL 改善に対する多施設無作為比較試験結果. アレルギー. 56: 6, 577-586.

3) 小島康弘、足立哲也、植木重治、石田博文、中島幹夫、長瀬洋之、大田 健：野鳥の飼育により発症した鳥飼病の1例. アレルギーの臨床. 27: 9, 717-721.

4) 石原享介、西牟田敏之、足立満、大田健、森川昭廣、鈴木栄一、長谷川隆志、亀井雅、西川清：イーザー・アズマ・プログラム(EAP)のパイロット試験結果 成人・小児気管支喘息において. Pharma Medica. 25: 5, 89-95.

5) 大田 健、石原享介、足立 満：成人気管支喘息におけるサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤(SFC)の長期投与 患者の状態に応じた用量調節による実地医療に準じた治療の

検討. アレルギー・免疫. 14: 5, 635-647.

6) 長瀬洋之、野田幸一、吉原久直、山村浩一、矢野智湖、植木重治、石田博文、大林王司、中島幹夫、足立哲也、山口正雄、大田健：ウイルス性気道感染におけるマスト細胞の生体防衛的役割の検討. 呼吸. 26: 2Suppl. S13-S15.

4. 和文総説

1) 長瀬洋之、大田 健：呼吸器系の生物学 IGF-I と呼吸器疾患. Annual Review 呼吸器 2008, 40-43.

2) 大田 健：COPD と気管支喘息 接点の問題 テオフィリン薬の効果 COPD と気管支喘息の相違点. THE LUNG-perspectives. 15: 3, 309-312. 鈴木直仁、大田 健：薬剤師のための臨床講座 喘息 Up-To-Date. Pharmavision. 12: 1, 2-8.

3) 田代晴子、白崎良輔、野口満帆、大田 健、白藤尚毅：喘息の治療薬とその分子機構 喘息治療におけるテオフィリン薬の作用機序とその位置づけ. 分子呼吸器病. 12: 1, 15-19.

4) 大田 健：気管支喘息診療のエビデンス 治療法に関するエビデンス 生物製剤開発の現況と将来の方向性. EBM ジャーナル. 9: 158-62.

5) 大田 健：気管支喘息 最新の臨床と研究 臨床の話題 ガイドライン 改訂 JGL, GINA の要点. 日本胸部臨床. 66 増刊 S7-S14.

6) 鈴川真穂、大田 健：吸入ステロイド薬による喘息治療の考え方. 日本医事新報. 4361, 85.

7) 大田 健：治療ガイドラインの使用実態と問題点 喘息治療のガイドラインの現状と今後の展望臨床薬理. 38, Suppl. S116.

8) 大林王司、中野純一、滝沢始、大田 健：症候と疾病 肺循環をめぐる話題 終夜睡眠ポリグラフィによる気管支喘息の夜間呼吸障害についての検討. 日本臨床生理学雑誌. 37: 5, 55.

9) 大田 健、大林王司、長瀬洋之：医薬品副作用学 薬剤の安全使用アップデート 副作用各論 重大な副作用 呼吸器 間質性肺炎. 日本臨床. 65, 増刊 8 医薬品副作用学. 401-404.

10) 大林王司、大田 健：医薬品副作用学 薬剤の安全使用アップデート 副作用概論 薬効群別

- 副作用 抗喘息薬 トロンボキササン A2 阻害薬. 日本臨床. 65, 増刊 8 医薬品副作用学. 277-280.
- 11) 大田 健: よく使う日常治療薬の正しい使い方 喘息治療薬の使い方. レジデントノート. 9 : 8, 1191-1195.
- 12) 大林王司, 滝沢始, 中野純一, 大田 健: 2006年度に当院にて経験したChurg-Strauss症候群の臨床的検討. アレルギー. 56 : 8-9, 1188.
- 13) 大田 健: 気管支喘息診療の up to date 気管支喘息診療 最新喘息ガイドライン 成人喘息 Mebio. 24 : 10, 12-18.
- 14) 中野純一, 犬飼真生, 川口義明, 大田 健, 山下直美: 気管支喘息の経年的変化(都市部, 郊外の検討). 日本農村医学会雑誌. 56 : 3, 526.
- 15) 大田 健, 田中裕士, 永田真, 平田一人: 座談会 気管支喘息のコントロール ガイドラインはどこまで有用か? 呼吸. 26 : 9, 801-813.
- 16) 大田 健: 「喘息予防・管理ガイドライン(JGL)2006」についての話題 急性発作 Ilergia Trends. 9 : 2, 10-13.
- 17) 大林王司, 中島幹夫, 長瀬洋之, 足立哲也, 大田 健: 長期の臨床経過をもつ原発性肺高血圧症の一例. 帝京医学雑誌. 30 : 3, 175-179.
- 18) 矢野智湖, 長瀬洋之, 中野純一, 吉原久直, 山村浩一, 足立哲也, 大田 健: QUEST 問診票陽性喘息患者へのプロトンポンプ阻害薬(PPI)投与の効果. アレルギーの臨床. 27 : 10, 828-829.
- 19) 鈴川真穂, 大田 健: 高齢者喘息 高齢者喘息への研究アプローチ 免疫を中心に. アレルギーの臨床. 27 : 10, 771-776.
- 20) 大田 健: テオフィリン薬の再評価 テオフィリン薬の有用性と問題点. 臨床免疫・アレルギー科. 48 : 1, 52-54.
- 21) 大田 健: DATA で読み解く内科疾患 呼吸器 特発性間質性肺炎. 総合臨床. 56 増刊 1000-1005.
- 22) 大田 健: 喘息・最近の話題 最新のGINA ガイドライン(GINA2006) 長期管理の主な改訂点. International Review of Asthma. 9 : 3, 90-96.
- 23) 大田 健: COPD と気管支喘息 接点の問題 テオフィリン薬の効果 COPD と気管支喘息の相違点. THE LUNG-perspectives. 15 : 3, 309-312.
- 24) 大田 健: アレルギーのすべて アレルギーにはどんなものがあるのか 成人のぜんそく. からだの科学. 252, 36-39.
- 25) 長瀬洋之, 大田健: 2006GINA ガイドラインとJGLの比較に学ぶ 発作治療 成人アレルギーの臨床. 27 : 6, 452-457.
- 26) 大田 健: 2006GINA ガイドラインとJGLの比較に学ぶ 長期管理 成人. アレルギーの臨床. 27 : 6, 440-445.
- 27) 大林王司, 大田健: 薬剤性肺障害のすべて抗生物質による薬剤性肺炎. 成人病と生活習慣病. 37 : 3, 337-340.
- 28) 大田健: 特発性肺線維症の診断と治療. 日本内科学会雑誌. 96 : 3.
- 29) 大林王司, 中野純一, 植木重治, 長瀬洋之, 中島幹夫, 足立哲也, 大田健: 経口プロカテロールの長期管理薬としての有用性の検討 吸入ステロイド薬への上乘せ効果. 日本内科学会雑誌. 96 : Suppl.222.
- 30) 長瀬洋之, 大田 健: 喘息予防・管理ガイドライン改訂のポイント. 呼吸. 26 : 2, 146-152.
- 30) 大田 健: 新薬展望2007 治療における最近の新薬の位置付け<薬効別> 新薬の広場 喘息治療薬 最新のガイドラインに沿った喘息の長期管理. 医薬ジャーナル. 43 : 増刊, 456-461.
- 31) 大田 健: アレルギーのすべて アレルギーにはどんなものがあるのか 成人のぜんそく. からだの科学252号36-39, 2007.02
長瀬洋之, 大田健: 疾患の病因と病態 放射線肺障害の分子病態. Annual Review呼吸器. 2007,106-111.
- 32) 植木重治, 足立哲也, 大田健: 呼吸器系の生物学 好酸球の活性化機構. Annual Review 呼吸器. 2007. 24-31.

- 33) 植木重治、小林良樹、千葉貴人、伊藤亘、長瀬洋之、足立哲也、大田健、萱場広之、荏原順一：核内受容体 Peroxisome Proliferator-Activated Receptors(PPARs)による好酸球機能制御. 呼吸. 26 : 2Suppl. S24-S25.
- 34) 大田 健：データで読み解く内科疾患 22. 特発性間質性肺炎. 総合臨牀. 第 56 卷増刊号 166-171.
- 35) 大田 健：成人気管支喘息-評価法、治療、及び長期管理 気管支喘息に対する抗 IgE 抗体 (omalizumab)の臨床成績. アレルギー. 56 : 3-4 , 320.
- 36) 大田 健：DATA で読み解く内科疾患 呼吸器 特発性間質性肺炎. 総合臨床. 56 卷増刊, 1000-1005.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

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

分担研究

成人喘息の早期治療指針の作成と評価、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

- (1) 早期治療のための早期診断としての咳喘息診断における呼気一酸化窒素の有用性の検討
- (2) 成人喘息の早期診断基準に則った各種早期治療法介入の効果の検証
- (3) 成人喘息患者における環境中アレルゲンの同定、モニタリングの有用性の検証

分担研究者 秋山一男 (独立行政法人国立病院機構相模原病院副院長)

研究協力者 谷口正実、前田裕二、大友 守、釣木澤尚実、粒来崇博、押方智也子、関谷潔史
谷本英則、福富友馬、小野恵美子、長谷川真紀

(独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター)

研究要旨

早期治療介入の前提である早期診断としての咳喘息診断における呼気一酸化窒素 (eNO) の有用性の検証を行った。慢性咳嗽の原因疾患としては、多種多様の疾患があるが、当院受診の慢性咳嗽の原因疾患としては、咳喘息とアトピー咳嗽が多かった。咳喘息は、各種臨床指標、検査所見から、他の原因による慢性咳嗽とは明らかに異なる病態を示した。慢性咳嗽における咳喘息の鑑別には eNO 測定が有用である。

気管支喘息の長期寛解、QOLの向上のため、昨年度策定された早期治療介入のための指針に則った早期介入による指針の妥当性の検証と、薬物治療介入の前提としての環境調整・整備のため昨年度開発された環境中アレルゲンの同定、暴露量の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を検証する研究は、患者エントリーを開始した。

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が、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、早期治療介入の前提である早期診断としての咳喘息診断における呼気一酸化窒素 (eNO) の有用性の検証と気管支喘息の長期寛解、QOLの向上のため、昨年度策定された早期治療介入のための指針に則った早期介入による指針の妥当性の検証を行い、また、薬物治療介入の前提としての環境調整・整備のため昨年度開発された環境中アレルゲンの同定、暴露量のモニタリング法を用いて喘息患者の環境整備のモニタリングを行い、その有用性を検証することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 早期治療のための早期診断としての咳喘息診断における呼気一酸化窒素の有用性の検討

対象: 2005. 1~2006. 12 の間に 8 週間以上持続する咳嗽を主訴に当院を受診した患者 508 例。除外基準としては、1) 喫煙者、2) ICS など抗炎症薬治療中の患者、3) 明らかな喘息症状を呈する患者、4) 胸部画像上異常所見、5) 他の呼吸器疾患の合併のある患者。

方法: 慢性咳嗽の原因疾患は日本呼吸器学会の「咳嗽に関するガイドライン」(簡易診断基準) に基づいて診断した。eNO は診断には使用せず診断確定後に検討因子とした。評価項目は、eNO 濃度、喀痰好酸球数、スパイロメトリー、気道過敏性、気道可逆性。**検討内容**としては、1. 慢性咳嗽の原因疾患別の臨床的特徴の比較: 咳喘息、アトピー咳嗽、感染後咳嗽の 3 群比較、2. 咳喘息における呼気中 NO 濃度とほかの臨床因子との関係、3. 慢性咳嗽の鑑別診断において呼気中 NO 濃度測定が咳喘息検出に有用か否かについての検討。

(2) 成人喘息の早期診断基準に則った各種早期治療法介入の効果の検証

対象: 昨年度策定した「成人喘息の早期治療の指針」に則った治療法を新規受診患者に適用し、経時的に気道過敏性を含めた各種指標を比較する。患者群を封筒法にて無作為に4群に分け、下記の治療を実施し、6ヶ月、1年後の予後を追跡する。①短時間作用性吸入β刺激薬頓用群、②吸入ステロイド薬低用量群、③吸入ステロイド薬常用量群、④その他の抗炎症薬（徐放性テオフィリン、ロイコトリエン受容体拮抗薬等）常用群（各群20例を予定）。

方法: 指標としては、①喘息日記による症状、発作頻度、ピークフロー測定値、②呼吸機能、③QOL調査票による評価、④気道過敏性検査。主要評価項目としては、初診時と6ヶ月、1年後の気道過敏性PC20値の比較。副次評価項目としては、6ヶ月及び1年間の発作受診回数、初診時と6ヶ月、1年後の呼吸機能、QOL指標の比較。

(3) 成人喘息患者における環境中アレルゲンの同定、モニタリングの有用性の検証

対象: 当院受診中の成人ダニ喘息患者で個人アレルゲン暴露量測定に同意をする患者（対照群として、ダニ喘息以外の患者においても同意を得られれば実施する。）

実施方法: ダニによるアトピー型喘息患者において、昨年度開発したテープ法によるダニアレルゲン個人暴露量を患者受診時に経時的（初回、6ヶ月、1年後）に採取・測定し、同時に測定するIgE抗体価、臨床症状、呼吸機能等の指標と比較検討する。臨床指標としては、①IgE抗体価、②呼吸機能、③暴露量測定時前1ヶ月の臨床症状（発作受診回数、吸入β刺激薬使用回数、平均ピークフロー値）、④治療薬内容。

倫理面への配慮

本研究においては、喘息患者の皮膚及び自宅寝具の塵の採取を行なうが、対象の方々には、本研究についての意義を説明し、同意を得て実施する。

C. 結果

(1) 早期治療のための早期診断としての咳喘息診断における呼気一酸化窒素の有用性の検討：1)慢性咳嗽の原因疾患としては①咳喘息122例(24%)、②アトピー咳嗽105例(21%)、③感染後咳嗽88例(17%)、④鼻副鼻腔炎50例(9%)、⑤胃食道逆流症49例(9%)、

⑥慢性気管支炎23例(5%)であった。(表1)2)各種臨床指標は、血中好酸球数↑、%FEV1↓、FEV1%↓、%V50↓、%V25↓、ヒスタミンPC20↓が、咳喘息においてアトピー咳嗽、感染後咳嗽より有意に高く(低く)、喀痰中好酸球数は、咳喘息、アトピー咳嗽ともに感染後咳嗽よりも有意に高かった。(表2)3)咳喘息におけるeNO濃度は、アトピー咳嗽や感染後咳嗽と比較して、有意に高値であった。(図1)4)咳喘息におけるeNO濃度は、好酸球数(喀痰、末梢血)、%FEV1、%V50、%V25の各項目との間で、有意な相関がみられた。(図2, 図3)5)慢性咳嗽における咳喘息の鑑別診断においてeNO測定は、感度・特異度とも高値を示した。(図4)

(2) 成人喘息の早期診断基準に則った各種早期治療法介入の効果の検証、(3) 成人喘息患者における環境中アレルゲンの同定、モニタリングの有用性の検証、については、現在、患者エントリーを開始している。

D. 考察

慢性咳嗽は、近年日常診療で見られる症状として、増加傾向にあることは、多くの臨床医の実感しているところである。その鑑別診断として、多種多様の疾患があるが、当院受診の慢性咳嗽の原因疾患としては、咳喘息とアトピー咳嗽が多かった。咳喘息は、各種臨床指標、検査所見から、他の原因による慢性咳嗽とは明らかに異なる病態を示した。慢性咳嗽における咳喘息の鑑別にはeNO測定が有用である。

E. 結論

気管支喘息早期治療介入の前提としての早期診断としての咳喘息診断には、慢性咳嗽患者における鑑別診断法として、呼気一酸化窒素測定の有用性が明らかになった。

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

小野恵美子、粒来崇博、谷口正実、谷本英則、福富友馬、押方智也子、関谷潔史、
釣木澤尚実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀

、秋山一男： 咳喘息の鑑別診断に呼気NOは有用か
 第19回日本アレルギー学会春期臨床大会
 2007. 6. 10. 横浜

H. 知的財産権の出願・登録
 なし

表 1

慢性咳嗽の原因 (n=508)

	n (%)
Cough variant asthma (CVA)	122 (24)
Atopic cough (AC)	105 (21)
Postinfectious cough (PIC)	88 (17)
Rhinosinusitis	50 (9)
Gastro-esophageal reflux disease	45 (9)
Chronic bronchitis	23 (5)
Psychogenic cough	21 (4)
ACE inhibitor-induced cough	16 (3)
Chronic heart failure	12 (2)
Others	8 (2)
Unknown	16 (3)

表 2

患者背景
 (CVA・AC・PICの3群比較)

	CVA	AC	PIC
Sex, male/female, n	45 / 77	44 / 61	32 / 56
Age, yr	52 (18-76)	47 (20-81)	53 (19-84)
Cough duration, months	8 (2-24)	3 (2-20)	2 (2-10)
Blood eosinophils, %	5.7 (0.1-27.3)	3.5 (0.1-14.2)*	2.0 (0.1-11.7)*
Sputum eosinophils, n †	12 / 25 / 41 †	3 / 30 / 42 †	30 / 2 / 0
Log PC ₂₀ , mg/ml (histamine)	3.5 (0.8-10.0)	8.8 (8.2-10.0)**	9.2 (8.3-10.0)**
Bronchodilator reversibility, %	11 (0-32)	3 (0-10)**	2 (0-7)**
FEV ₁ , % predicted	95 (75-132)	107 (77-152)**	102 (86-140)**
FEV ₁ /FVC ratio, %	76 (71-94)	88 (75-98)**	89 (76-97)**
V ₅₀ , %predicted	76 (62-150)	95 (50-193)**	102 (20-198)**
V ₂₅ , %predicted	67 (46-126)	78 (53-186)**	96 (65-172)**
eNO, ppb	45 (2-180)	25 (2-116)*	22 (6-58)**

Data are presented as median (range). † Hansel score, 0-1 / 2-3 / 4-5.
 ** p < 0.01 vs CVA, * p < 0.05 vs CVA, † p < 0.01 vs PIC.
 Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test.

図 1

呼気中NO濃度の比較
 (CVA・AC・PICの3群比較)

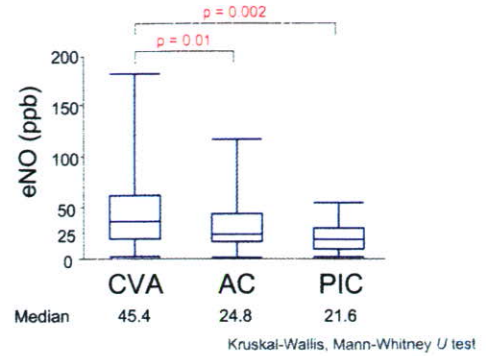


図 2

CVA患者における呼気中NO濃度と
 好酸球(喀痰・末梢血)の関係

(1) eNOと喀痰好酸球 (2) eNOと末梢血好酸球

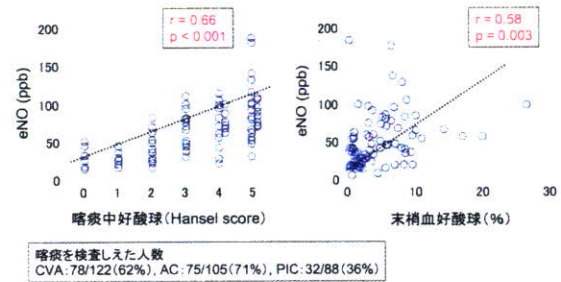


図 3

CVA患者における
 eNOと呼吸機能の関係

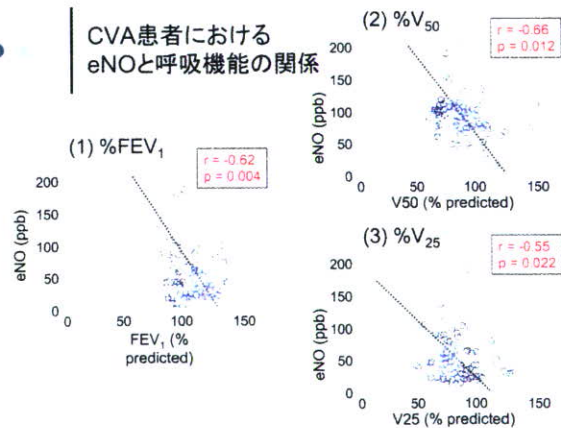
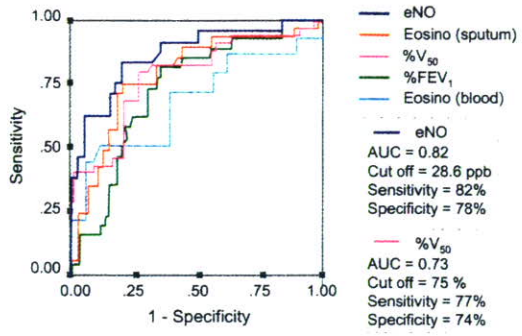


図 4

CVA診断におけるeNO測定の有用性 (CVA vs. CVA以外の慢性咳嗽)



難治性喘息における呼気凝縮液の検討

分担研究者 足立 満 (昭和大学医学部第一内科教授)

研究協力者 美濃口健治 (昭和大学医学部第一内科)

気管支喘息の基本病態は慢性の好酸球性気道炎症であり、現在の喘息治療は吸入ステロイド薬が中心である。しかし、高用量の吸入ステロイド薬、気管支拡張薬、ロイコトリエン拮抗薬など十分な喘息治療を行ったにもかかわらず、経口ステロイド治療が必要な喘息を難治性喘息という。難治性喘息の病態は多岐にわたっており、その詳細はいまだに完全には解明されていない。そこで今回我々は非侵襲的な気道炎症モニタリングとして重要視されてきている呼気凝縮液と喀痰中の細胞分画を用いて、難治性喘息の気道炎症を検討した。難治性喘息は軽症喘息に比して好酸球、好中球数のほか、各種炎症性サイトカイン、ケモカインが増加していた。喀痰分画の結果から好酸球増加群と好中球増加群に分けた場合、好酸球増加群は好酸球関連因子が、好中球増加群は好中球関連因子が増加していた。以上より、難治性喘息の病態は複雑であり、喘息治療管理ガイドラインに準じて吸入、経口ステロイド薬を中心とした集学的な治療を行うことが必要であることが示唆された。

A. 研究目的

気管支喘息の基本病態は慢性の好酸球性気道炎症であるため、喘息治療は吸入ステロイド薬を中心に組み立てられている。重症喘息の中で、喘息症状を最小限にするために吸入ステロイド薬の最大量の吸入と経口ステロイド薬(プレドニゾン換算10mg/日以上)を長期(1年以上)にわたり維持量として使用することが必要な症例を難治性喘息という。難治性喘息の病態は多岐にわたっており、その詳細はいまだに完全には解明されていない。そこで今回我々は非侵襲的な気道炎症モニタリングとして重要視されてきている呼気凝縮液と喀痰中の細胞分画を用いて、患者の重症度に応じ喘息予防管理ガイドラインが推奨する吸入ステロイド薬量で1年間以上治療しており、病状が落ち着いている軽症患者と、難治性喘息患者における気道炎症を検討した。

B. 研究方法

昭和大学第一内科および関連施設において、気管支喘息と診断されかつ、1年以上吸入ステロイド薬とその他の慢性管理薬で治療されている患者を対象とした。さらに、患

者の服薬コンプライアンスが良好な7名の軽症喘息患者と14名の難治性喘息患者(年間90%以上定期的に通院しかつ処方箋を受け取っている患者)を対象とした。難治性喘息患者の定義についてはアメリカ胸部疾患学会(American Thoracic Society)の定義に準じて患者を選択した。すなわち、1、1年の半分以上の期間経口ステロイド薬治療が必要である。2、高用量の吸入ステロイド薬治療が必要である、の主要な条件のほか、長時間作用性 β 刺激薬、テオフィリン製剤、ロイコトリエン拮抗薬の常時使用、短時間作用性 β 刺激薬のほぼ毎日の使用、予測1秒量が80%以下やピークフローの変動率が20%以上である、1年に1回以上の救急外来受診、1年に3回以上の急性増悪に対するステロイド治療が行われる、25%以下の経口または吸入ステロイド薬の減量による病状の速やかな悪化、喘息死に近い病状の悪化の既往がある患者、の7つの条件のうち2つ以上を満たした場合に難治性喘息と判断した。

全患者から自発喀痰を採取し、喀痰中の細胞分画を検討した。また、呼気凝縮液を採取し、マイクロアレイ法を用いて呼気凝縮液中の各種炎症性サイトカイン、ケモカインの発現も検討した。

C. 研究結果

今回検討した患者背景は、9名の男性と12名の女性であり、軽症患者7名、難治性喘息患者14名であった。病型はアトピー型3名、非アトピー型18名であった。喀痰中細胞分画の結果により難治性喘息患者14名を好酸球数の多い好酸球優位群7名と好中球数の多い好中球優位群7名に分けた。軽症喘息患者群、好酸球優位患者群、好中球優位患者群の順に平均年齢は52歳、58歳、61歳であったが有意差は無かった。吸入ステロイド薬使用量は $120\mu\text{g}/\text{日}$ 、 $667\mu\text{g}/\text{日}$ 、 $600\mu\text{g}/\text{日}$ と難治性喘息患者のほうが軽症喘息患者に比して優位に多かった。罹病期間も3.8年、14.2年、13.7年と難治性喘息患者のほうが長かった。

呼気凝縮液中の様々な炎症性サイトカイン、ケモカインの発現を検討したところ軽症喘息患者に比して難治性喘息患者では多くのものが有意に増加していた。好酸球優位群で検討したところ好酸球遊走因子であるEotaxinやRANTESが軽症喘息患者や好中球優位群に比して有意に増加していた。好中球優位群では好中球関連因子であるTNF- α 、MIP-1 α 、MCP-1、IL-17が軽症喘息患者や好酸球優位群に比して有意に増加していた。

D. 考察

アメリカ胸部疾患学会が示唆しているように難治性喘息の主病態はステロイド抵抗性であり、ステロイド抵抗性が存在する好

酸球性炎症、好中球性炎症、リモデリングなどの構造的変化の大きく3つに分類される。好酸球性炎症については、難治性喘息患者における多量の炎症性メディエーターによりステロイドが受容体と結合するのを抑制したり、ステロイド受容体の構造的変化をもたらしたり、ヒストン脱アセチル化が減弱することが示唆されているほか、好酸球増多症やアスピリン喘息などの特殊な病態の関与も考えられる。

今回の我々の難治性喘息患者の喀痰および呼気凝縮液の検討結果から、難治性喘息の病態は、アメリカ胸部疾患学会の示唆のように好酸球炎症だけでなく、好中球炎症の関与も考えられた。さらに、気道リモデリングを進展させるTGF- β の値も難治性喘息患者の呼気凝縮液中において軽症喘息患者に比して有意に上昇していることから、リモデリングも喘息の難治化に大きく関わっていることがここからも示唆された。

以上の結果より、多くの成人喘息は適切な治療により喘息コントロールが可能であるものの、難治性喘息患者の病態は軽症喘息患者とは異なり、多岐に渡っている可能性が考えられ、吸入ステロイド薬を主体とする集学的な抗炎症治療が必要であると考えられた。

E. 結論

難治性喘息患者はその病態を見極め、的確に診断し、喘息治療管理ガイドラインに準じて吸入ステロイド薬を中心とした集学的な治療を行うべきである。