

200934042A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

アレルギー疾患の予後改善を
目指した自己管理および
生活環境改善に資する
治療戦略の確立に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成22年(2010)年5月

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

アレルギー疾患の予後改善を目指した自己管理および
生活環境改善に資する治療戦略の確立に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成 22 (2010) 年 5 月

<目次>

I. 総括研究報告

アレルギー疾患の予後改善を目指した自己管理および生活環境改善に資する治療戦略の確立に関する研究

大田 健 1

II. 分担研究報告

1. SCID マウスを用いたアレルギー同定法に関する研究

大田 健 10

2. 成人喘息の早期治療指針の作成と評価、環境中アレルギー、モニタリング法の開発に関する研究

秋山 一男 15

3. 喘息死ゼロ作戦の実行とその評価に関する研究

足立 満 23

4. 呼気NO分画(FeNO)の喘息診断および治療における有用性の検討に関する研究

棟方 充 29

5. 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 34

6. 小児気管支喘息の早期診断・治療指針の改定と評価

眞弓 光文 38

7. 小児気管支喘息の早期診断・早期治療介入の指針と評価、および喘息の重症化を予知する遺伝リスク診断の確立

近藤 直実 42

8. アトピー素因の強い乳児からの喘息の発症予防に関する研究

海老澤元宏 45

9. アトピー性皮膚炎患者の悪化因子に関する研究 -皮表の黄色ブドウ球菌定着と IL-18 産生について-	池澤 善郎 49
10. アレルギー性鼻炎の長期予後についての検討	岡本 美孝 54
11. I 型アレルギー反応を呈する薬物アレルギーにおける IgE 存在証明法確立に関する研究	山口 正雄 56
12. アレルギー疾患の予後改善を目指した自己管理および 生活環境改善に資する治療戦略の確立に関する研究-分担研究	東田 有智 61
13. 岐阜県東濃地区の『喘息死ゼロ作戦(病・診・薬・行政連携システム)』の 軌跡とその成果、吸入ステロイド剤の普及効果に関する研究	大林 浩幸 63
14. 喘息発症における組織因子 (TF) 遺伝子多型の影響に関する研究	檜澤 伸之 69
15. 気管支喘息に関する医療連携システムの構築および その基幹病院・かかりつけ医間の協力体制確立に関する研究	東元 一晃 73
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 79

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

総括研究報告書

アレルギー疾患の予後改善を目指した自己管理および生活環境改善に資する
治療戦略の確立に関する研究

研究代表者

大田 健 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科 教授

研究分担者

秋山一男 独) 国立病院機構相模原病院臨床センター センター長
足立 満 昭和大学呼吸器アレルギー内科 教授
棟方 充 福島県立医科大学呼吸器内科 教授
森川昭廣 社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギー研究所 所長
眞弓光文 福井大学医学部病態制御医学講座小児科 教授
近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
海老澤元宏 独) 国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー疾患研究部 部長
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 教授
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
山口正雄 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科 准教授

研究協力者

東田有智 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授
大林浩幸 JA 岐阜厚生連東濃厚生病院アレルギー呼吸器科 部長
檜澤伸之 筑波大学人間総合科学研究科呼吸病態医学分野 教授
東元一晃 鹿児島大学医学部呼吸器内科 講師

研究要旨

主なアレルギー性疾患には、喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等が挙げられるが、いずれの疾患も増加傾向がみられ、多くの国民を苦しめている。本研究では、我々が平成 18 年度から平成 20 年度の 3 年間に追求した各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を達成し、自己管理と生活環境の整備の方策を具体化して推進し、各アレルギー疾患の予後を改善することを大きな目的とする。とくに喘息では、喘息死ゼロ作戦の指針の実行を推進して究極の予後改善を達成するための戦略を確立する。さらに気道の炎症を反映する新たな指標として呼気 NO を取り上げ、診断と治療の両面での有用性をさらに明らかにする。アレルギー疾患の診断の面からは、原因抗原すなわちアレルゲンの同定が重要であり、治療としての生活環境の改善を具体化する重要なものである。そこで本研究では、環境におけるアレルゲンの量を測定し、環境整備による変動と臨床効果について評価する。またアレルゲンの同定の際の抗原負荷試験に代わる方法として、SCID マウスを用いた方法の完成と臨床応用を確立する。花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーでは、喘息との関連性も視野に解析し、喘息への進展の予防に資することも目的に含める。治療においては、重症化を予知する遺伝子リスク診断の確立、吸入ステロイドによる早期介入による予後改善の検討も含まれ、新たな治療指針の確立にも寄与できるものと考えられる。本研究の集大成として、「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」や「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」の最終改訂、探索的研究を総括し、その臨床応用の確立に向けて行動する(特許申請や産学協同を含む)。国民の多くが罹患し苦しめられているアレルギー疾患のより良い診療の戦略と体制の確立は、予後の改善と医療負担の減少を通じて、個人の負担のみでなく国の

負担をも軽減するものであり、現在の医療行政に求められている必要性の高い事項に該当すると考えられる。

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」に沿って行う。テープによる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う。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する。

A. 研究目的

主なアレルギー性疾患には、喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等が挙げられるが、いずれの疾患も増加傾向がみられ、多くの国民を苦しめている。本研究では、我々が平成18年度から平成20年度の3年間に追求した各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を達成し、自己管理と生活環境の整備の方策を具体化して推進し、各アレルギー疾患の予後を改善することを大きな目的とする。とくに喘息では、喘息死ゼロ作戦の指針の作成に続き、その実行を推進して究極の予後改善を達成するための戦略を確立する。国民の多くが罹患し苦しめられているアレルギー疾患のより良い診療の戦略と体制の確立は、予後の改善と医療負担の減少を通じて、個人の負担のみでなく国の負担をも軽減するものであり、現在の医療行政に求められている必要性の高い事項に該当すると考えられる。特色としては、以下のようなことが挙げられる。喘息の気道炎症を反映する新たな指標として呼気 NO を取り上げ、診断と治療の両面での有用性をさらに明らかにする。アレルギー疾患の診断の面からは、原因抗原すなわちアレルギーの同定が重要であり、治療としての生活環境の改善を具体化する重要なものである。そこで本研究では、環境におけるアレルギーの量を測定し、環境整備による変動と臨床

効果について評価する。またアレルギーの同定の際の抗原負荷試験に代わる方法として、SCID マウスを用いた方法の完成と臨床応用を確立する。花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーは、それぞれに早期診断や治療介入による予後の改善を目指す。同時に喘息との関連性も視野に解析し、喘息への進展の予防に資することも目的に含める。治療においては、重症化を予知する遺伝子リスク診断の確立、吸入ステロイドによる早期介入による予後改善の検討も含まれ、新たな治療指針の確立にも寄与できるものと考えられる。

B. 研究方法

平成20年度に完成した「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」を実地医療の場で検証する。成人喘息、小児気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物等アレルギーについて関連施設の協力を得て、症例を集積し検討する。各疾患に共通することは、自己管理の実行とアレルギーの同定とその回避を目指す生活環境改善、早期治療介入である。その結果の評価は、新たに作成する効果判定質問票を用いて行う。喘息では、平成19年度に完成した「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」に基づき、喘息の予後を改善するための戦略を実行し検証する。用いる資材はすでに準備してあるもので、EAP (Easy Asthma Program®)をもとに作成した実用的で簡便な問診票、患者自身でチェックする質問票として ACT (Asthma

Control Test®)の日本語版、ACTの点数が記入できる喘息日記、患者が携行する喘息カードなどである。すでに指針を実行している自治体や地域には本研究への研究協力を求め、喘息死ゼロ作戦推進委員との連携で新しく参加する自治体の増加を計り、班員の関連する医療施設を中核とした病診連携のネットワークも駆使して、実施施設の拡大により本指針の実行による検証と総合的な評価を行う。また喘息の重症化を予知する遺伝子リスク診断の確立、吸入ステロイドによる早期介入による予後改善に関する検討も開始する。

気道炎症の指標として呼気 NO の測定を成人と小児の喘息症例で実行し、診断と治療における有用性の評価を行う。アレルゲンの同定と環境中の抗原量測定に関しては、平成18年度から20年度の研究成果であるテープ法(テープによりサンプル採取し高感度測定法で抗原量測定)によりダニアレルゲンについて実施する。ダニ特異 IgE 抗体陽性の喘息を対象に、環境中のダニアレルゲンの量(寝具)と個人の曝露量(皮膚)を経時的に測定し、臨床症状との関連性を検討する。また抗原負荷試験に代わる SCID マウスによるアレルゲン同定法も確立し、次年度以降の臨床的検討に備える。花粉症では、アレルギー性鼻炎を対象に発症や寛解に関わる環境因子と遺伝的因子を質問票と遺伝子解析により解明するための研究を開始する。アトピー性皮膚炎では、臨床像への黄色ブドウ球菌量などの環境因子の関与と自己管理法への影響について検討を開始する。食物アレルギーでは、「食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎」からの喘息発症に関連する危険因子を解明するため、遺伝的素因、

環境抗原曝露量、呼吸器ウイルス感染症についての検討を開始する。薬物アレルギーでは、とくに小分子を抗原とするアナフィラキシー反応の機序を解明し、臨床的な原因薬物の解析法の確立と自己管理や生活環境の改善のための指針の作成を目指す。

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」に沿って行う。すなわち各施設において、倫理委員会の承認、文書による患者の同意、すべてのデータの匿名化を遵守し実行する。テープによる家庭を中心とする塵埃の収集は、臨床研究に関する倫理指針に従い、倫理委員会の承認を得た後、患者の同意を得て、収集の条件を一定にして行なう。患者への質問票による調査は、疫学研究に関する倫理指針に従い、倫理委員会の承認を得た後、患者から文書での同意を得た上でを行い、データの公表はすべて匿名化し、個人情報の秘匿には最大限の注意を払う。患者の採血は臨床研究に関する倫理指針に基づき、倫理委員会の承認を得た後、患者から文書で同意を得た上で実行する。動物実験は動物実験等の倫理指針を遵守し、倫理委員会の承認を得た後、動物に苦痛を与えないことを原則として、実験を行う。

C. 結果

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」の検証と評価および改訂

平成20年度に作成した「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」を各施設の医療現場で実践評価するとともに、最新の進歩を含めるような改訂も検討した。

a) 成人喘息

1) 早期診断基準

成人喘息では、呼気一酸化窒素(fractional exhaled NO: FeNO)の上昇と自覚症状の組み合

わせが早期診断指標となることが前年の研究にて示唆されていた。1) 症状(反復する咳嗽 or 喘鳴 or 呼吸困難)、2) $\text{FeNO} \geq 40\text{ppb}$ 、3) 他疾患の除外、を気管支喘息早期スクリーニング基準として成人を対象に前向きに検討したところ、従来方法による喘息診断基準(呼吸器症状、可逆性気流閉塞・気道過敏性・誘発喀痰中好酸球増多のいずれか2つ以上、他疾患の除外)と比較して感度:81.5%、特異度:92.9%、陽性尤度比:11.4、陰性尤度比:0.20、 κ 値:0.70 であった。呼吸器症状と FeNO 値 $\geq 40\text{ppb}$ という基準だけで気管支喘息患者の約 80%の診断が可能であったことから、 FeNO を用いた喘息早期スクリーニング基準は臨床的にも有用であることが判明した。さらに、 FeNO 測定器 2 種(据え置き型と携帯型)を比較し、据え置き型の $\text{FeNO} \geq 40\text{ppb}$ という基準は、携帯型(MINO)で $\text{FeNO} \geq 28\text{ppb}$ に相当することが明らかとなった。

2) 重症度判定基準

本邦の「喘息予防・管理ガイドライン 2009 (JGL)」発刊に伴い、“軽症間欠型相当”のカテゴリーに分類されていた患者の中で、症状および夜間症状を認めない患者が“コントロールされた状態”という新たなカテゴリーに独立して分類されることとなった。新ガイドラインに基づき、喘息状態が“コントロールされた状態”と“軽症間欠型相当”に分類される患者を選択し、患者背景(発症年齢、重症度、罹患歴、総 IgE、抗原特異的 IgE 抗体、末梢血好酸球比率など)、呼吸機能、IOS、呼気 NO、ACT などを調査し、“コントロールされた状態”に分類される患者と、“軽症間欠型相当”に分類される患者の比較検討を行い、喘息治療目的である“コントロールされた状態”に患者を管理することの有用性を検証中である。今後コントロールの有用性が判明すると、患

者への指導内容および自己管理指導がよりきめ細かく可能となることが期待される。

3) 早期介入による治療指針

喘息の臨床症状とダニ抗原暴露量との関連を検討するため、環境中のアレルゲン量についてはテープ法およびシャーレ法により測定した。今回の検討から成人喘息では重症度に応じて Der1 量の増加を認め、この結果は成人アトピー型喘息においては十分な治療介入がなされていてもダニ抗原暴露の影響を受けていることを示していると考えられる。

b) 小児喘息

1) 早期診断基準

FeNO について就学前児童を対象に喘鳴群と喘息群について検討した結果、喘鳴群に比して喘息群では有意に高値であった。 FeNO は従来鑑別が困難であった喘鳴を呈する非喘息群と喘息群を鑑別するのに有用であった。早期に正しく診断することにより、リモデリングの防止、予後改善が期待できる。

2) 重症度判定基準と治療介入の基準

診断時の重症度と比べて、追跡調査時の治療まで加味すると、4 割の患者において悪化が見られた。現在の JPGL の長期管理法では、喘息を完全にコントロールすることは困難であるとされる。喘息重症化の危険因子としては、患児の診断時のアンダートリートメントが同定されたことから、重症化進展予防には早期の診断とともに、重症度の的確な評価が必要と考えられた。

c) 花粉症

1) 早期診断、重症度判定、早期治療介入

スギ花粉症に限定した検討では、2005 年での感作、発症についての検討から中高年者でもスギ特異的 IgE 抗体陽性者ではすべての年代で大量飛散により抗体価の上昇が見られたが、陰性者では 40 歳代では大量飛散により増加する

ものがみられたものの、50歳代以降ではほとんど増加するものはなかったことから50歳代がIgE新規産生の一つの区切りになると考えられた。疾患の自然経過が50歳以前と以降とで様相が異なる可能性が考えられ、自己管理及び生活環境改善の指導内容について差をもうける必要があり得ると考えられた。

d) アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎はIgE産生が亢進するextrinsic型が多くを占めるが、一方でIgEが上昇しないintrinsic型が約20%に存在し、後者ではIL-18の関与が示唆されている。そして、黄色ブドウ球菌は外毒素を産生することにより皮膚炎の悪化をもたらすことは知られているが、その産生するプロテインAはマウスのIL-18の産生を亢進することが報告されている。そこで、アトピー性皮膚炎におけるIL-18値を検討したところ、患者の角層におけるIL-18値は肘窩と腹部ともに健常人より有意に高値であり、これは治療により低下した。IL-18値は全身の重症度やかゆみの程度、血清IL-18値、TARC値、LDH、総IgE値、好酸球数、TEWLと関連した。皮表の黄色ブドウ球菌数と定着率は患者で健常人より有意に高く、定着を認めた群では認めなかった群より角層内IL-18値は高かった。自己管理及び生活環境改善において、IL-18関与の強弱に伴い指導内容を一部変更する必要が生じている。

e) 食物等アレルギー

食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎患者からの気管支喘息発症の危険因子を明らかにし、予防法を確立するための前方視的検討を行っている。喘息を伴わない患児を対象にし、食物除去、アトピー性皮膚炎の重度、自宅でのアレルゲン量、上気道感染症の罹患回数などの検討を継続中である。こ

れまでの結果では、対象患者からの喘息発症例では食物アレルギーの耐性獲得は遅れ、室内ダニ抗原の暴露量は多く、早期にダニ抗原に感作されていること、喘息発症までの呼吸器ウイルス感染症ではRS virusは関与せず、Rhinovirusが圧倒的であることが明らかとなっている。最終的には、遺伝的背景などの意義が判明することで、自己管理及び生活環境改善の指導内容に直結する結果が得られることが期待される。また、薬物アレルギー(特にアナフィラキシー)については、抗原特定とIgE関与を証明する手法についてin vitroでの検討を開始している。

2. 病診連携の構築と課題

喘息死ゼロを達成するには、各地域において医療連携システムを構築して重症ぜんそく患者を診療する体制を円滑に進めることが必須である。そして、システムをより有効なものに発展させるために、基幹病院とかかりつけ登録医の喘息診療・医療連携における意識と現状について調査比較検証を行うことで解決すべき問題点を明確にした。具体的な喘息ネットワークの構築は、まず基幹病院を指定し、かかりつけ医を登録制とした。基幹病院とかかりつけ医の役割分担を明確にし、情報や知識を共有するため、ネットワーク間の診療情報提供書の書式統一、メールリストの利用、小ブロック地域での勉強会開催、患者指導資料の標準化などを試みている。各医師に対する調査結果としては、処方行動など診療に関する基幹病院医師とかかりつけ医間の相違がみられ、ガイドライン(JGL、GINA)の認知度・利用度などと関連があるのではないかと考えられた。

3. 喘息死ゼロ作戦の実行における留意点

昨今の吸入ステロイド薬の普及により喘息死数が減少しつつあるなかでも、その喘息死の90%は高齢者で占められており、高齢者喘息

は非常に重要なアレルギー疾患対策におけるテーマである。吸入ステロイド薬使用中の高齢喘息患者に対し吸入手技を確認し、正しく行なわれていない場合は再度吸入指導を行い、気道抵抗を測定することによってその効果を検討した。喘息の病型は、非高齢者群より高齢者群の方で非アトピー型の占める割合が高かった。

呼吸機能検査においては、高齢者群では非高齢者群に比較して、特に末梢気道狭窄が強く認められた。気道過敏性は、高齢者群の方がより亢進していた。吸入手技に関しては、高齢者群において吸入ステロイド薬を正しく使用できていない場合が多かった。しかしながら、このような症例に再度吸入指導を行えば、インパルスオキシレーションシステムにおける末梢気道抵抗成分の改善を認める例を経験した。従って、末梢気道病変対策が重要であることが示唆された。そして、実際に他地域で病・診・薬・行政一体型連携システム、特に医薬連携システムを構築・継続している東濃地区からの回答としては、このシステムが地域に密着することで病・診・薬・行政連携システムの始動 1 年間で既に吸入ステロイド薬の普及が確実に推進されたと考えられ、地域で構築されたシステム、特に薬剤師との医薬連携は、吸入ステロイド剤の普及に効果的で、喘息死ゼロに大きく貢献すると考えられる。

4. 基礎的研究

a) 喘息に関連する遺伝的背景の把握

喘息の遺伝的背景の把握を目指して、分担研究者の近藤を中心に早期診断用などの遺伝子検索キットとして遺伝子多型・変異のパネル化が成されており、今後これらの指針とキットを用いて、発症予測や重症化予測につき評価を行うと共に早期治療介入を進める段階までこぎ着けている。

また、組織因子(TF)に焦点を当てて遺伝子多型と喘息との関連を検討し、喘息病態におけるTFの重要性を検討したところ、遺伝子型-603GGと喘息発症との関連が有意に認められた。興味深いことに、20歳を超えてから発症した患者の割合が有意に多く、この遺伝子型は成人発症喘息のリスクと考えられた。

b) 環境中のアレルゲン量の測定

皮膚、寝具、室内塵 Der f1 量は喘息重症度と正の相関、寝具 Der f1 量は PEF 週内変動 ($p<0.05$)と、また寝具、室内塵中 Der1 量は呼気 NO ($p<0.05$)と弱い正の相関を認めた。皮膚、寝具、室内塵中 Der1 量と使用しているICS量との間には有意な正の相関を認めた。従って、成人アトピー型喘息では薬物治療介入がなされていてもダニ抗原暴露の影響を受けると考えられる。

c) マウスによる抗原暴露誘発試験法確立の試み

免疫不全 SCID マウスに患者から得たリンパ球を移入し、抗原誘発試験を行う実験系について、徐々に症例を蓄積してきている。

D. 考察

本研究班では、申請した研究計画に沿って、各班員が順調かつ精力的に研究を進めている。喘息死ゼロ作戦については、積極的に推進している地域の筆頭者を研究協力者として、具体的な作戦実行の方法とその検証を開始した。呼気 NO の研究では、小児と成人ともに喘息の早期スクリーニングに有用であること、簡便な携帯型の測定装置が信頼できることを明らかにした。花粉症では50歳がスギ花粉感作の分岐点であること、アトピー性皮膚炎ではIL-18の重症度やかゆみに関与すること、食物アレルギーでは喘息発症例では食物アレルギーの耐性獲得は遅れることなどが示唆されている。基礎的研究で

は、喘息の遺伝的背景を把握することを目指して、分担研究者の近藤を中心に早期診断用などの遺伝子検索キットとして遺伝子多型・変異のパネル化が成されており、今後これらの指針とキットを用いて、発症予測や重症化予測につき評価を行うと共に早期治療介入を進める段階までこぎ着けている。環境中のアレルゲン量の測定では、皮膚、寝具、室内塵 Der f1 量は喘息重症度と正の相関を示し、皮膚、寝具、室内塵中 Der1 量と使用している ICS 量との間にも正の相関を認めており、環境整備の重要性を明確にした。免疫不全 SCID マウスに患者から得たリンパ球を移入し、抗原誘発試験を行う実験系についても、症例を蓄積している段階にある。

本研究班は、我が国におけるアレルギー疾患の臨床に携わる第一線の専門家を集約し、喘息死ゼロをはじめとして各アレルギー疾患の予後改善を目指して、総合的に研究協力する点でも独創的であるが、内容的にも、未解決の早期診断基準と早期治療法の確立、これまで十分に実行されていない治療指針が普及し実行されるための戦略を考案し検証すること、喘息死ゼロを目指すこと、アレルゲンの同定法の開発と検証など独創的である。

本研究班の課題名である、予後改善を目指した自己管理および生活環境改善に資する治療戦略、そして究極の目標である喘息死ゼロは決して容易ではない。しかし、前年度までの成果を基盤として、各班員が研究を推進することにより、最大限の成果を上げることが期待できると確信している。各アレルギー疾患の自己管理および生活環境改善が達成されることにより、予後や QOL 改善のみならず、医療負担の減少を通じて個人及び国の負担の軽減につなげることは、国家の要請に

かなうものであると考えられる。

E. 結論

喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等のアレルギー性疾患は、長期にわたり生活の質を低下させるため、国民の多くが苦しめられている。本研究により、各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が確立され、合わせて自己管理と生活環境の整備の方策を具体化して推進することにより、各アレルギー疾患の予後の改善および患者の QOL の向上をもたらすことが期待される。具体的には、喘息では喘息死ゼロ作戦の実行を推進し、その予後を改善するための戦略が確立される。花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーにおいては、早期診断を確立し、早期の治療介入により、その予後の改善がもたらされ、これらの疾患と喘息との関連性を視野に入れた解析を行うことで、喘息への進展の予防も可能となる。またアレルゲンの正確な同定を確立・推進することで、アレルギー疾患の診断の向上のみならず、治療としての生活環境の改善を具体化できる。さらに、重症化を予知する遺伝子リスク診断の確立は、新たな治療指針の確立にも寄与できるものと期待される。本研究によりもたらされるアレルギー疾患のより良い診療の戦略と体制の確立は、予後や QOL の改善のみならず、医療負担の減少を通じて、個人の負担のみでなく国の負担をも軽減し、昨今の厳しい経済状況を考慮に入れた現在の医療行政に求められている必要性に合致するものと考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M: 1304 Study Group. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009; 14(8): 1156-1165
- 2) Yamamura K, Adachi T, Masuda T, Kojima Y, Hara A, Toda T, Nagase H, Ohta K: Intracellular protein phosphorylation in eosinophils and the functional relevance in cytokine production. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 149 Suppl1: 45-50
- 3) Suzukawa M, Yamaguchi M, Iikura M, Koketsu R, Komiya A, Nagase H, Nakae S, Matsumoto K, Saito H, Matsushima K, Yamamoto K, Ohta K: IL-33-induced activation of human basophils and eosinophils via ST2. *Inflammation and Regeneration*, in press.
- 4) 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: 大田健、秋山一男、西間三馨 (監修) 『喘息予防・管理ガイドライン 2009』作成委員 (作成). 喘息予防・管理ガイドライン 2009. 協和企画
- 5) 杉山公美弥、相良博典、足立満、美濃口健治、田中明彦、井上洋西、山内広平、小林仁、秋山一男、釣木澤尚実、谷口正実、棟方充、斉藤純平、佐藤俊、三嶋理晃、新実彰男、松本久子、大田健、足立哲也、長瀬洋之、中島裕史、加々美新一郎、岩本逸夫、福田健: 気管支喘息の早期診断基準の提言. *アレルギー*. 2009; 57(12): 1275-1283
- 6) 大田健: 喘息死ゼロを目指して. *日本内科学会雑誌*. 2009; 98 Suppl 1: 90-91
- 7) 宮本昭正、秋山一男、足立満、井上洋西、大田健: 成人気管支喘息に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用散剤とフルチカゾンプロピオン酸エステル吸入用散剤との非盲検、非劣性比較試験. *アレルギー・免疫*. 2009; 16(5): 716-731
- 8) 宮本昭正、秋山一男、足立満、井上洋西、大田健: 成人気管支喘息に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用散剤長期投与時の安全性および有効性の検討 他剤吸入ステロイド薬を使用した中等症患者を対象とした 52 週間長期投与試験. *アレルギー・免疫*. 2009; 16(5): 732-745
- 9) 大田健: 世界のガイドラインにおける治療戦略 (GINA、JGL) 成人. *医薬ジャーナル*. 2009; 45(5): 1349-1357
- 10) 大田健: 喘息予防・管理ガイドライン 2006 (JGL2006). 成人病と生活習慣病. 2009; 39(6): 671-675
- 11) 大田健、美濃口健治: 喘息コントロールの理想と現実 医師と患者を対象にしたインターネットによる検討 ACTUAL-I: A Clinical survey To Understand real Asthma Life for Patients-I. *アレルギー・免疫*. 2009; 16(9): 1430-1440
- 12) 長瀬洋之、山下直美、大田健: 喫煙曝露がアレルギー性気道炎症と気道過敏性に及ぼす影響 喘息モデルマウスにおける検討. *Topics in Atopy*. 2009; 8(1): 46-52
- 13) 大田健: アレルギー疾患の現況と今後の展望 特に喘息を中心に. *日本臨床*. 2009; 67(11): 2033-2038
- 14) 大田健: 気管支喘息ガイドライン 2009. *呼吸*. 2009; 28(10): 974-980
- 15) 大田健: 喘息の克服を目指して. *アレルギー*. 2009; 58(11): 1497-1501
- 16) 山口正雄、大田健: 7) 吸入ステロイド薬の併用薬の選択順位とその効果のエビデンスは?. 33-36. *EBM アレルギー疾患の治療*. 中外医学社. 2009.

2. 学会発表

- 1) 大田健: 成人喘息に対する生物学的製剤の有用性. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009: 岐阜
- 2) 大田健: 日本人成人気管支喘息に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤の第三相無作為化二重盲検比較試験結果. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009: 岐阜

- 3) 大田健、足立満、秋山一男、井上洋西、宮本昭正：成人気管支喘息に対する Mometasone Furoate (MF)-DPI の長期投与時における安全性および有効性の検討。第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会。2009：岐阜
- 4) 鈴木真穂、川上綾子、小宮明子、木村美和子、二藤隆春、山口正雄、山本一彦、大田健：喉頭ファイバー施行直後にアナフィラキシーを発症した 3 症例の検討。第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会。2009：岐阜
- 5) 大田健：喘息治療における抗体治療の位置づけ。第 49 回日本呼吸器学会学術講演会。2009：東京
- 6) Maho Suzukawa, M Iikura, M Yamaguchi, R Koketsu, A Komiya, H Nagase, S Nagae, K Matsumoto, H Saito, K Matsushima, K Yamamoto, K Ohta: IL-33 induces human basophil and eosinophil activation via ST2. The 9th World Congress on Inflammation. 2009: Tokyo
- 7) 大田健：各種喘息治療薬のガイドラインでの位置づけ。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009：秋田
- 8) 大田健：アレルギー性鼻炎合併喘息全国実態調査 (第一報)。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009：秋田
- 9) 大田健：気管支喘息ガイドライン。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009：秋田
- 10) 長瀬洋之、平井浩一、山口正雄、大田健：Expression and Function of Toll-like Receptors (TLRs) in Allergic Inflammatory Cells. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009：秋田
- 11) 額額力也、山口正雄、川上綾子、鈴木真穂、小宮明子、関谷 剛、飯倉元保、長瀬洋之、山田浩和、松本健治、斎藤博久、羅 智晴、山本一彦、大田 健：低濃度抗 FcεRIα 抗体によるヒト好塩基球・マスト細胞の活性化制御。第 19 回国際喘息学会日本北アジア部会。2009：東京
- 12) 山口正雄、長瀬洋之、川畑仁人、神田浩子、額額力也、小宮明子、山本一彦、大田 健：自己免疫疾患に伴う著明な閉塞性呼吸機能障害：抗コリン薬吸入の持続的効果。第 46 回日本臨床生理学会総会。2009：盛岡
- 13) 大田 健、山口正雄：シンポジウム IgE を介した即時型反応の意義 再考。抗 IgE 抗体療法により解明されたこと-小児への可能性も含めて-。第 46 回日本小児アレルギー学会。2009：福岡
- 14) 山口正雄、鈴木真穂、額額力也、長瀬洋之、大田 健：臨床・研究のための技術・技能プラクティカルセミナー3 ヒト好塩基球の分離と機能評価の実際。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009：秋田
- 15) 原 麻恵、長瀬洋之、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、工藤宏一郎、小林信之、大田 健：喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/FeNO の検討。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009：秋田
- 16) 山口正雄、額額力也、鈴木真穂、川上綾子、小宮明子、山田浩和、長瀬洋之、山本一彦、大田 健：病院スタッフを対象としたアナフィラキシー講習会：参加者アンケートの結果。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009：秋田
- 17) 戸田貴子、長瀬洋之、鈴木真穂、原 麻恵、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田 健：Th17 系サイトカインが好酸球からのサイトカイン放出に及ぼす影響。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009：秋田
- 18) 杉本直也、原 麻恵、中瀬裕子、戸田貴子、小島康弘、竹澤智湖、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、山口正雄、鈴木直仁、大田 健：トロポニン I 値が心病変評価に有用であった Churg-Strauss 症候群 (CSS) の 1 例。第 188 回日本呼吸器学会関東地方会。2010：東京
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許登録 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

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

SCID マウスを用いたアレルゲン同定法に関する研究

研究代表者 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

研究協力者 鈴川真穂 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学 リサーチアシスタント

研究要旨

アレルギー疾患の自己管理および生活環境改善を目指すために、特に重要なポイントの一つとなるのは、アレルゲンの同定であり、そのアレルゲンがアレルギー病態を引き起こす機序の解明である。ヒトにおいてアレルギー性疾患の原因確定のために用いられる抗原負荷試験は、重篤な臓器症状やアナフィラキシーなどの全身症状を引き起こす可能性があり、常にリスクを伴う。そこで、本研究においては、正確かつ迅速でリスクの少ない検査方法を確立し、アレルギー性疾患の原因特定のために適用することを目的としている。我々は昨年度に新しい抗原曝露誘発試験の開発を目標に、免疫不全マウスを用いた検討を開始したが、今年度さらに解析を進め、ダニ抗原により引き起こされる気道反応に伴い、BAL中のサイトカイン上昇と、血中のヒトIgEの存在が示された。薬物過敏に関しても臓器症状が解析対象として有用であることが示された。マウスを用いた本研究の手法は、アレルギー性疾患の原因の安全かつ正確に同定および、アレルギー機序の解明に有用と考えられる。検討を今後さらに進めることにより、アレルゲン同定の際の抗原負荷試験に代わる方法として、SCIDマウスを用いた方法の完成と臨床応用を目指したい。

A. 研究目的

アレルギー疾患の自己管理および生活環境改善を目指すために、特に重要なポイントの一つとなるのは、アレルゲンの同定であり、そのアレルゲンがアレルギー病態を引き起こす機序の解明である。ヒトにおいてアレルギー性疾患の原因確定のために用いられる抗原負荷試験は、重篤な臓器症状やアナフィラキシーなどの全身症状を引き起こす可能性があり、常にリスクを伴う。そこで、本研究においては、正確かつ迅速でリスクの少ない検査方法を確立し、アレルギー性疾患の原因特定のために適用することを目的としている。

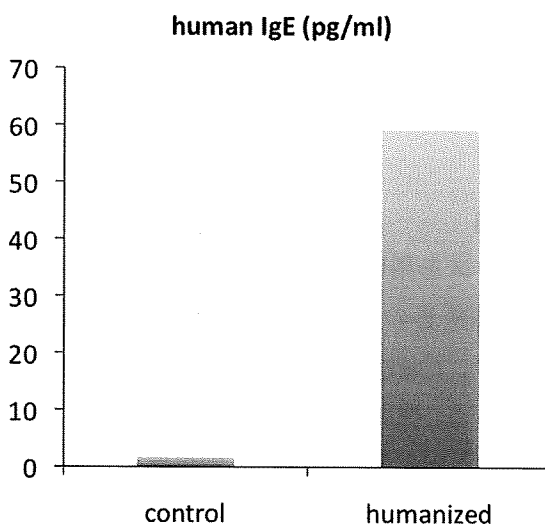
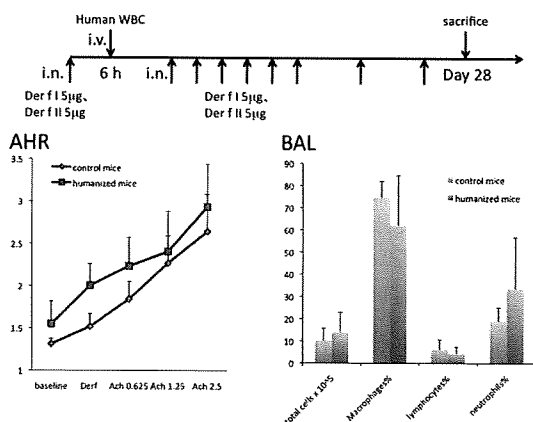
我々は昨年度に新しい抗原曝露誘発試験の開発を目標に、免疫不全マウスを用いた検討を開始したところである。この系は、

喘息や薬物アレルギーを対象に患者の末梢血白血球を免疫不全マウスに移入し、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や液性成分の変化および病理像を見るというものであり、患者本人でアレルギー症状を誘発する危険が全くないという利点を持っている。

B. 研究方法

NOD SCID マウスに対してアレルギー性喘息あるいは薬物過敏症患者の白血球を移入し（ヒト化マウス）、抗原チャレンジを行う。マウス体内で誘発される反応を、吸入抗原の場合には、気道過敏性、BAL中の細胞比率（マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球）およびサイトカイン濃度、肺の病理組織を検討する。

昨年度の検討で Der f 感受性ドナーの白血球を用い、Der f 1 および Der f 2 点鼻投与を行ったところ、BAL 中にリンパ球、好中球が出現することが判明している（下図）。本年の検討ではさらにドナーを集積し、薬物過敏患者白血球の解析も開始した。

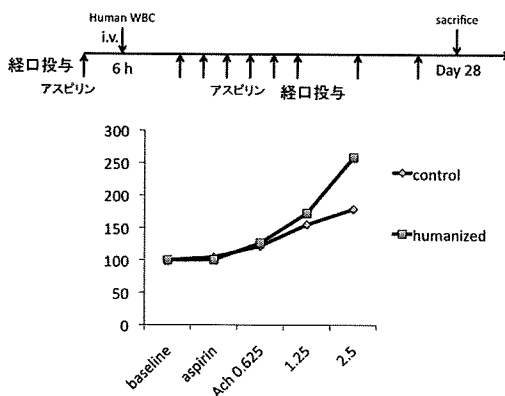


アスピリン喘息患者の白血球を移入したヒト化マウスにおいて、気道過敏性が亢進するという結果が得られた。アスピリン過敏反応の全てとは言えないにしても、少なくとも一部は移入白血球により担われうるものと考えられる。この結果に関しては、更に症例を蓄積しつつ、脂質メディエーターの解析追加が必要と考えられる。

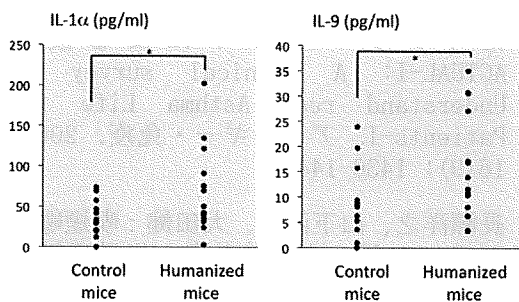
C. 結果

前年度の解析に引き続き、BAL のサイトカインを測定したところ、IL-1 α と IL-9 の上昇を認めた。また、血中にヒト IgE の存在が確認され、移入したヒト白血球が IgE を産生していることが確かめられた。

アスピリン喘息患者のヒト化マウス



BAL cytokine assay 結果



D. 考察

マウスを用いた本研究の手法により、アレルギー性疾患の原因が安全かつ正確に同定される可能性がさらに高い信頼性の下に示唆された。アレルギー機序の解析にも、本手法は有用と考えられる。症例を今後さらに蓄積して検討を進めていくことで、アレルゲン同定の際の抗原負荷試験に代わる方法とし

て、SCID マウスを用いた本手法がおそらく広く応用できるであろうと推測している。

E. 結論

マウスを用いた本研究の手法は、アレルギー性疾患の原因の安全かつ正確に同定および、アレルギー機序の解明に有用と考えられる。検討を今後さらに進めることにより、アレルギー同定の際の抗原負荷試験に代わる方法として、SCID マウスを用いた方法の完成と臨床応用を目指したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M: 1304 Study Group. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009; 14(8): 1156-1165
- 2) Yamamura K, Adachi T, Masuda T, Kojima Y, Hara A, Toda T, Nagase H, Ohta K: Intracellular protein phosphorylation in eosinophils and the functional relevance in cytokine production. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 149 Suppl: 45-50
- 3) Suzukawa M, Yamaguchi M, Iikura M, Koketsu R, Komiya A, Nagase H, Nakae S, Matsumoto K, Saito H, Matsushima K, Yamamoto K, Ohta K: IL-33-induced activation of human basophils and eosinophils via ST2. *Inflammation and Regeneration*, in press.
- 4) 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: 大田健、秋山一男、西間三馨 (監修) 『喘息予防・管理ガイドライン 2009』作成委員 (作成). 喘息予防・管理ガイドライン 2009. 協和企画
- 5) 杉山公美弥、相良博典、足立満、美濃口健治、田中明彦、井上洋西、山内広平、小林仁、秋山一男、釣木澤尚実、谷口正実、棟方充、斉藤純平、佐藤俊、三嶋理晃、新実彰男、松本久子、大田健、足立哲也、長瀬洋之、中島裕史、加々美新一郎、岩本逸夫、福田健: 気管支喘息の早期診断基準の提言. *アレルギー*. 2009; 57(12): 1275-1283
- 6) 大田健: 喘息死ゼロを目指して. *日本内科学会雑誌*. 2009; 98 Suppl 1: 90-91
- 7) 宮本昭正、秋山一男、足立満、井上洋西、大田健: 成人気管支喘息に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用散剤とフルチカゾンプロピオン酸エステル吸入用散剤との非盲検、非劣性比較試験. *アレルギー・免疫*. 2009; 16(5): 716-731
- 8) 宮本昭正、秋山一男、足立満、井上洋西、大田健: 成人気管支喘息に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用散剤長期投与時の安全性および有効性の検討 他剤吸入ステロイド薬を使用した中等症患者を対象とした 52 週間長期投与試験. *アレルギー・免疫*. 2009; 16(5): 732-745
- 9) 大田健: 世界のガイドラインにおける治療戦略 (GINA, JGL) 成人. *医薬ジャーナル*. 2009; 45(5): 1349-1357
- 10) 大田健: 喘息予防・管理ガイドライン 2006 (JGL2006). 成人病と生活習慣病. 2009; 39(6): 671-675
- 11) 大田健、美濃口健治: 喘息コントロールの理想と現実 医師と患者を対象にしたインターネットによる検討 ACTUAL-I: A Clinical survey To Understand real Asthma Life for Patients-I. *アレルギー・免疫*. 2009; 16(9): 1430-1440
- 12) 長瀬洋之、山下直美、大田健: 喫煙曝露がアレルギー性気道炎症と気道過敏性に及ぼす影響 喘息モデルマウスにおける検討. *Topics in Atopy*. 2009; 8(1): 46-52
- 13) 大田健: アレルギー疾患の現況と今後の展望 特に喘息を中心に. *日本臨床*. 2009; 67(11): 2033-2038
- 14) 大田健: 気管支喘息ガイドライン 2009. 呼吸. 2009; 28(10): 974-980

- 15) 大田健：喘息の克服を目指して．アレルギー．2009：58(11)：1497-1501
- 16) 山口正雄、大田 健：7) 吸入ステロイド薬の併用薬の選択順位とその効果のエビデンスは？．33-36．EBMアレルギー疾患の治療．中外医学社．2009．
2. 学会発表
- 1) 大田健：成人喘息に対する生物学的製剤の有用性．第21回日本アレルギー学会春季臨床大会．2009：岐阜
- 2) 大田健：日本人成人気管支喘息に対するブデソニド／ホルモテロール配合剤の第三相無作為化二重盲検比較試験結果．第21回日本アレルギー学会春季臨床大会．2009：岐阜
- 3) 大田健、足立満、秋山一男、井上洋西、宮本昭正：成人気管支喘息に対するMometasone Furoate(MF)-DPIの長期投与時における安全性および有効性の検討．第21回日本アレルギー学会春季臨床大会．2009：岐阜
- 4) 鈴木真穂、川上綾子、小宮明子、木村美和子、二藤隆春、山口正雄、山本一彦、大田健：喉頭ファイバー施行直後にアナフィラキシーを発症した3症例の検討．第21回日本アレルギー学会春季臨床大会．2009：岐阜
- 5) 大田健：喘息治療における抗体治療の位置づけ．第49回日本呼吸器学会学術講演会．2009：東京
- 6) Maho Suzukawa, M Iikura, M Yamaguchi, R Koketsu, A Komiya, H Nagase, S Nagae, K Matsumoto, H Saito, K Matsushima, K Yamamoto, K Ohta: IL-33 induces human basophil and eosinophil activation via ST2. The 9th World Congress on Inflammation. 2009: Tokyo
- 7) 大田健：各種喘息治療薬のガイドラインでの位置づけ．第59回日本アレルギー学会秋季学術大会．2009：秋田
- 8) 大田健：アレルギー性鼻炎合併喘息全国実態調査(第一報)．第59回日本アレルギー学会秋季学術大会．2009：秋田
- 9) 大田健：気管支喘息ガイドライン．第59回日本アレルギー学会秋季学術大会．2009：秋田
- 10) 長瀬洋之、平井浩一、山口正雄、大田健：Expression and Function of Toll-like Receptors (TLRs) in Allergic Inflammatory Cells. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会．2009：秋田
- 11) 額瀨力也、山口正雄、川上綾子、鈴木真穂、小宮明子、関谷 剛、飯倉元保、長瀬洋之、山田浩和、松本健治、斎藤博久、羅 智晴、山本一彦、大田 健：低濃度抗 FcεRIα 抗体によるヒト好塩基球・マスト細胞の活性化制御．第19回国際喘息学会日本北アジア部会．2009：東京
- 12) 山口正雄、長瀬洋之、川畑仁人、神田浩子、額瀨力也、小宮明子、山本一彦、大田 健：自己免疫疾患に伴う著明な閉塞性呼吸機能障害：抗コリン薬吸入の持続的効果．第46回日本臨床生理学会総会．2009：盛岡
- 13) 大田 健、山口正雄：シンポジウム IgEを介した即時型反応の意義 再考．抗IgE抗体療法により解明されたこと-小児への可能性も含めて-．第46回日本小児アレルギー学会．2009：福岡
- 14) 山口正雄、鈴木真穂、額瀨力也、長瀬洋之、大田 健：臨床・研究のための技術・技能プラクティカルセミナー3 ヒト好塩基球の分離と機能評価の実際．第59回日本アレルギー学会秋季学術大会．2009：秋田
- 15) 原 麻恵、長瀬洋之、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、工藤宏一郎、小林信之、大田健：喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/FeNOの検討．第59回日本アレルギー学会秋季学術大会．2009：秋田
- 16) 山口正雄、額瀨力也、鈴木真穂、川上綾子、小宮明子、山田浩和、長瀬洋之、山本一彦、大田 健：病院スタッフを対象としたアナフィラキシー講習会：参加者アンケートの結果．第59回日本アレルギー学会秋季学術大会．2009：秋田
- 17) 戸田貴子、長瀬洋之、鈴木真穂、原 麻恵、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田 健：Th17系サイトカインが好酸球からのサイトカイン放出に及ぼす影響．第59回日本

アレルギー学会秋季学術大会. 2009 :
秋田

- 18) 杉本直也、原 麻恵、中瀬裕子、戸田
貴子、小島康弘、竹澤智湖、倉持美知
雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、
山口正雄、鈴木直仁、大田 健：トロ
ポニンI値が心病変評価に有用であつ
た Churg-Strauss 症候群 (CSS) の 1 例.
第 188 回日本呼吸器学会関東地方会.
2010 : 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許登録 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

分担研究報告書

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、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

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 センター長

研究協力者 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美、中澤卓也、粒来崇博、福富友馬、
谷本英則、龍野清香、関谷潔史、谷口正実、大友 守、前田裕二、
長谷川眞紀、安枝 浩

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

成人アトピー型喘息の原因抗原の多くはダニアレルゲンであり、成人喘息の治療・管理についてはICSを含めた薬物治療介入が重要ではあるが、環境中アレルゲンの回避はその前提として考慮すべき問題である。当センターではこれまでの基礎研究から皮膚表面のダニアレルゲン定量を比色法を蛍光法に改良し、ビオチン化2次抗体をウサギポリクローナル抗体を用いることでダニアレルゲンの定量が1pg/mlまで測定可能となり高感度化を得ることに成功した。本年度の研究では成人喘息でダニアレルゲン感作症例を対象とし寝具表面、皮膚表面および室内塵のアレルゲンを定量し、定量性、感度などの基礎検討を行い、臨床研究として経時的にダニアレルゲン個人暴露量を定量し臨床的各種パラメーターとの対比検討を行い、さらにダニ高暴露症例を対象とし防ダニシーツの使用、環境整備指導を行い、かつ臨床症状の安定している症例はICSを減量（CFC-BDP換算で400mg以下の症例は治療薬を中止）した。介入後のダニ抗原を定量し臨床症状と対比検討（介入試験）を行った。結果、基礎検討においてはシャーレ法による全ての試料からDer1が検出され、シャーレ法、テープ法による試料中Der1量のいずれの間にも有意な相関が認められた（ $p < 0.01$ ）。各季節間のDer1量はいずれの方法においても有意な相関が認められ、Der1量は秋に最も多く、またその相関係数はシャーレ法が最も高値であった。臨床研究では皮膚、寝具、室内塵中Der1量は β -MDI使用の有無、自覚症状の有無、血清総IgE値、ダニIgE RAST scoreとは相関を認めなかったが、喘息重症度とは正の相関を認めた（ $p < 0.01$ ）。寝具Der1量はPEF週内変動（ $p < 0.05$ ）と、また寝具、室内塵中Der1量は呼気NO（ $p < 0.05$ ）と弱い正の相関を認めた。皮膚、寝具、室内塵中Der1量と使用しているICS量との間には有意な正の相関を認めた（ $p < 0.01$ ）。介入試験後、3ヵ月後のDer1量は特にシャーレ法においては

全例で減少した。臨床症状の改善を認めた症例では皮膚、寝具、室内のいずれの Der1 量も低下率が高く、一方で治療薬減量後、臨床症状の悪化を認めた症例では皮膚、寝具の Der1 量の低下率が低い、あるいは低下しないという傾向がみられた。以上の結果より成人アトピー型喘息においては薬物治療介入がなされていてもダニ抗原暴露の影響を受けることが明らかとなり、環境中アレルゲン回避は重要であることが明らかとなった。

A. 研究目的

近年の喘息研究の進歩に伴い、成人喘息の治療・管理が比較的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、成人アトピー型喘息の原因抗原の多くはダニアレルゲンであり、喘息の治療・管理は薬物治療だけではなく、環境中アレルゲンの回避も重要である。これまでに我々は早期治療介入のための指針の策定を目的とするとともに薬物治療介入の前提とした上での環境調整・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い、その結果、皮膚表面のダニアレルゲン (Der p 1/Der f 1) 定量をアレルゲンのテープ法による試料採取法を用いて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) に変更し測定することで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 まで測定可能となり高感度化を得ることに成功した。

成人喘息においてはこれまでの新規薬剤の開発により、気道炎症や気道過敏性の明

らかな改善効果が検証され、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きた。小児喘息では環境中アレルゲンの回避が喘息症状、投薬内容、予後を改善させる報告があるが成人喘息ではこれを肯定する報告は少ない。成人では掃除機法による室内塵を定量したものが多く、皮膚や寝具などの抗原の個人暴露量と対比させた研究は少ないため、環境中アレルゲンの回避が成人喘息の臨床症状や予後を改善させるかどうかについては明確にはされていない。これまでに当センターではテープ法およびシャーレ法によるダニ抗原の定量法は、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を検証してきた。本年度の研究は成人喘息を対象とし薬物治療介入を前提として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調整・整備の有用性を検討することを目的として、寝具表面、皮膚表面および室内塵のアレルゲンを定量し、定量性、感度、変動係数などについて検討し (基礎検討)、当院通院中の成人喘息患者でダニアレルゲン陽性症例を対象とし経時的にダニアレルゲン個人暴露