

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（臨床研究）、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、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。

## B. 研究方法

研究1・基礎検討：寝具表面、皮膚表面アレルゲンはテープ法を用いて、また床面や寝具から空気中に一度浮遊したアレルゲン粒子を堆積塵として採集する方法：シャーレ法（Petri dish 法）を用いて同一寝室内におけるダニアレルゲン（Der 1）定量を行った。テープ法では起床時の頸部左右の皮膚および寝具表面3箇所にてカガム™を貼付しBSA/PBST、室温、16時間で抽出し、シャーレ法では寝室の床面から高さ約1mに2週間静置し、BSA/PBST、室温、2時間で抽出しそれぞれ高感度蛍光ELISA法でDer 1を検出した。

研究2・臨床研究：当院通院中の成人喘息患者でダニアレルゲン感作42症例を対象とし、ダニアレルゲン個人暴露量を経時的（初回；6～8月（夏）→3ヶ月後；9～11月（秋）→6ヶ月後；12～2月（冬））に皮膚および寝具からまた環境中の室内塵（シャーレ法）を採取した。Der 1量は高感度蛍光ELISA法を用いて測定し、これらの抗原個人暴露量および室内塵中の抗原量と臨床症状（ $\beta$ -MDI使用頻度、自覚症状）、血清総IgE値、ダニ抗原特異的IgE RAST score、呼吸機能（PEF週内変動）、呼気NO値とを比較し

た。

研究3・介入試験：寝具 Der 1 > 50ng/m<sup>2</sup> 以上のダニ抗原高暴露群を対象とし、防ダニシーツ、枕カバー（マイクロガード®）を使用し、室内の掃除の頻度を増加させ、かつ無症状安定症例は喘息治療薬を減量・中止する介入試験を行い、約3ヶ月後に再度皮膚、寝具、室内の Der 1 量を定量して臨床症状と抗原量を比較検討した。臨床症状の経過は悪化、不変、改善に分類し、悪化の基準はPEF15%以上の低下、自覚症状（咳漱、喘鳴、発作性呼吸困難）が週1回以上の出現、改善の基準は明らかな自覚症状の改善（発作、咳漱の消失、減少など）、PEF10%以上の増加と定義した。

倫理面への配慮—いずれの研究も研究対象者に対する不利益、危険性を排除し、同意を得た。また当院の倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

研究1・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（ $p < 0.01$ ）（図1）。検出感度はシャーレ法で $< 0.9 \text{ ng/m}^2$ 、テープ法で $< 0.5 \text{ ng/m}^2$ であった。Der1量は秋に最も多く（図2）、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た（図3）。また各種サンプリング法におけるDer1量の変動係数はシャーレ法13.5%、テープ法（皮膚）24.5%、テープ法（寝具）51.7%とシャーレ法が最も低値でありサン

プリングの精度が良好であった(図4)。

研究2・調査時年齢は平均49.3±14.1歳、で男性14症例、女性28症例であった。喘息の発症年齢は平均21.5±21.6歳(0.5-72歳)と幅広かった。喘息重症度はガイドラインの治療Stepに基づいて行い、Step1/2/3/4がそれぞれ5/11/14/12であり中等症以上が半数以上を占めた。ICS(CFC-BDP換算)は平均471.4±315.2mgであり、経口ステロイド使用症例は1例のみであった。免疫療法(減感作療法)施行症例は11症例でダニ3症例、HD8症例であった。血清総IgE値は初診時平均441.5IU/mlであり調査時は平均363.0 IU/mlであり有意に低下していた(p<0.05)。ダニ特異的IgE抗体はscore 1/2/3/4/5/6は初診時1/3/8/16/7/7、調査時は0/6/15/13/6/2と調査時もscore3以上の症例が多かった。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)(図5)。寝具Der1量はPEF週内変動(p<0.05)(図6)と、また寝具、室内塵中Der1量は呼気NO(p<0.05)(図7)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)(図8)。

研究3・介入群は非介入群と比較して皮膚、寝具、室内のいずれもDer1量が高値であった(図9)。介入症例は17症例のうち16症例は無症状でICSなどの治療薬を減量、CFC-BDP換算で400mg以下の症例は治療薬

を中止した(表1)。17症例のうち3症例は臨床症状の改善を認め、6症例は不変、8症例が悪化した。介入試験後、3ヵ月後のDer1量は皮膚(テープ法)で71%(12症例)、寝具(テープ法)で94%(16症例)、寝室(シャーレ法)では100%(17症例)減少した(図10)。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(図11)。また介入前後のダニアレルゲンの低下率を検討すると特に寝室(シャーレ法)ではフローリングがカーペット、畳と比較して有意に低下、ベッドが和式布団と比較して有意に低下した(図12)。

症例報告・45歳、女性、0歳発症喘息、Step4難治性喘息、治療薬PSL10mg+HFA-BDP1600mgなどを使用しながらも持続的な喘息症状を有し、SABA使用、発作による外来点滴を頻回に必要とした。防ダニシートを使用、掃除回数を増加させ、3ヵ月後に再度ダニ抗原を定量したところ皮膚、寝具、寝室ともに前年度同じ季節に測定したDer1量の1/10以下に減少した。臨床症状はダニシーズンである8-10月の有症状が1ヶ月で20-25日→9-22日に減少、夜間覚醒日数は1ヶ月で2-10日→0-2日に減少、SABA使用回数は1ヶ月で9-22回→4-21回に減少、外来点滴回数は1ヶ月で2-9回→1-2回に減少した(図13)。

#### D. 考察

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はあるものの成人では十分に検討されていない。今回の症例では中等症以上の喘息症例が多いにも関わらず、十分なICS量を使用しているため臨床症状は安定している症例が多かった。しかし今回の結果では喘息重症度に応じて皮膚、寝具、寝室Der1量の増加を認めた。この結果は成人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明らかにしたものであり、成人においても環境アレルゲン暴露を軽視してはならないことを示唆している。

またダニ高暴露症例に対しては、結果を数値で示して説明し防ダニシーツを使用するとともに、掃除指導など環境改善指導を繰り返し行い、患者の意識改革を試みた結果、特に寝室（シャーレ法）では全症例においてDer1量は減少した。さらに治療薬減量、中止の介入も同時に行ったため、特に高容量のICS使用症例では悪化する症例も認められたが、悪化症例は改善+不変症例と比較してDer1量の減少率が低い傾向が認められた。今回の介入試験は介入期間が3ヶ月と短く、介入後の抗原量が減少したとはいっても非介入群には及ばず、長期的にダニ抗原量の経過を追跡する必要があると考えられた。また改善+不変群は治療薬減量が可能である可能性を示しており、今回の結果から成人喘息においてはICSを基本とした薬物治療が必要であるのは大前提ではある

が環境アレルゲンを回避することで将来の薬物減量が可能になることも示された。今回の研究の問題点としては本年度に登録された症例は比較的臨床症状が少なく、安定した症例が多かったため、ダニアレルゲン量とNOやPEFと統計学的有意差はでたものの $p < 0.05$ 程度であった。来年度登録症例は中等症以上の喘息症例で有症状の症例をエントリーし、かつ防ダニシーツ、掃除指導の介入試験を無作為に行い、環境アレルゲン回避が喘息治療、予後にどのような影響を与えるかを検討する予定である。

#### D. 結論

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ことが明らかとなった。環境アレルゲンを回避することで臨床症状の改善だけでなく、ICSを含めた薬物治療の減量、中止が可能になる可能性が考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 釣木澤尚実、秋山一男。喘息重症度と段階的薬物療法（長期管理）—成人。インフォームドコンセントのための図説シリーズ—喘息改訂3版。医薬ジャーナル社 2009;pp34-45
- 2) 釣木澤尚実、秋山一男。重症喘息の病態生理。アレルギー免疫。医薬ジャーナル社 2009;16: 1514-1522

2. 学会発表

1) 齋藤明美、押方智也子、釣木澤尚実、秋山一男、他。成人喘息患者における環境中アレルゲンモニタリングの有用性の検証

1 基礎。アレルギー2009；58：1300

2) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、秋山一男、他。成人喘息患者における環境中アレルゲンモニタリングの有用性の検証

—2 臨床—。アレルギー2009；58：1300

表 1. 介入症例の介入前後のICS量 (CFC-BDP換算)

	介入前	介入後
悪化	1600	800
悪化	1600	800
悪化	1600	800
悪化	1600	800
悪化	1600	400
悪化	800	400
悪化	400	0
悪化	400	0
改善	2400	2400
改善	1600	800
改善	400	0
不変	800	400
不変	800	400
不変	800	400
不変	800	400
不変	800	200
不変	400	0

図 1. 皮膚 (テープ法)、寝具 (テープ法)、寝室 (シャーレ法) のDer1量の関係

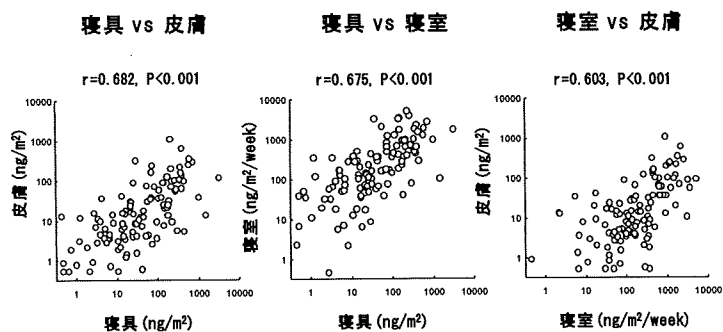


図 2. サンプルングの時期の違いによるDer1量の変化

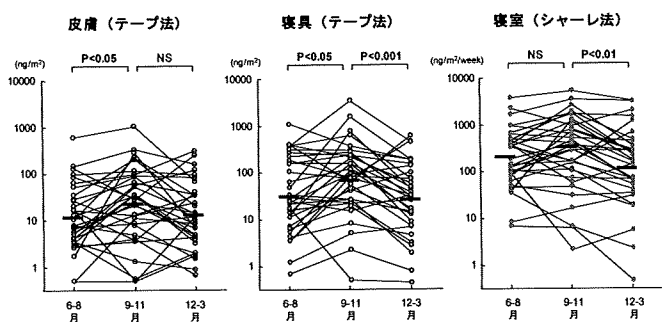


図 3. 寝室 (シャーレ法) の各季節のDer1量の関係

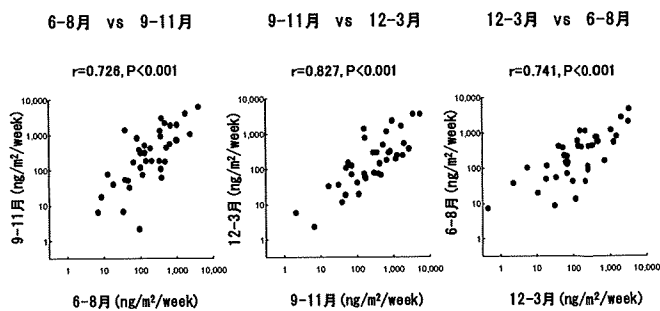


図4. 各種サンプリング法によるDer1量の変動係数

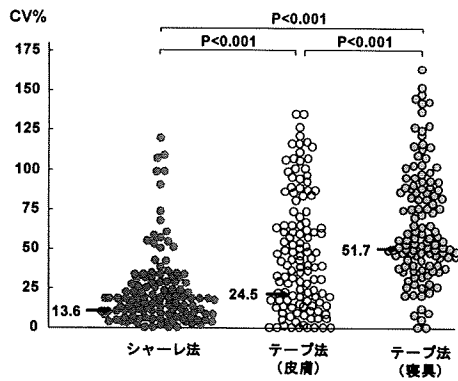


図6. PEF週内変動とDer1量の相関

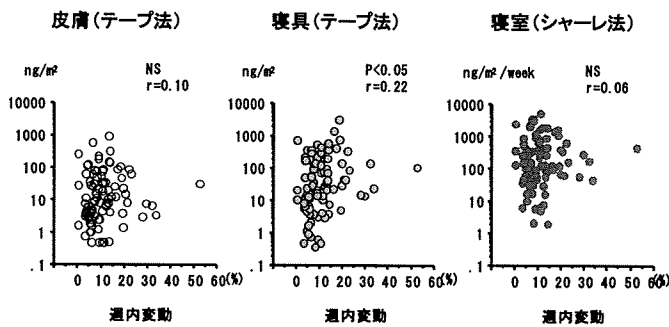


図8. ICS量とDer1量の相関

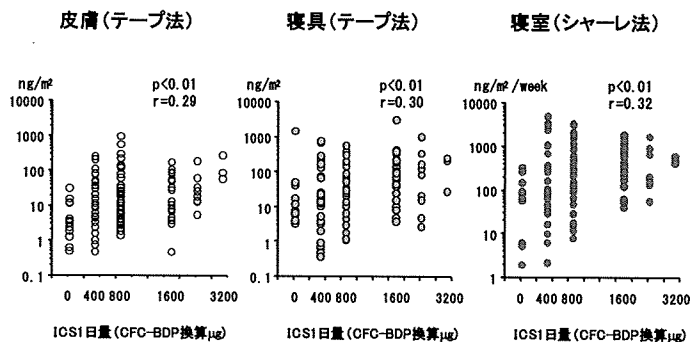


図5. 喘息重症度とDer1量の相関

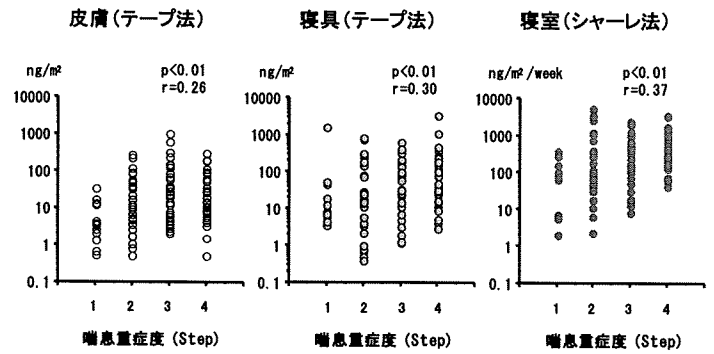


図7. 呼気NOとDer1量の相関

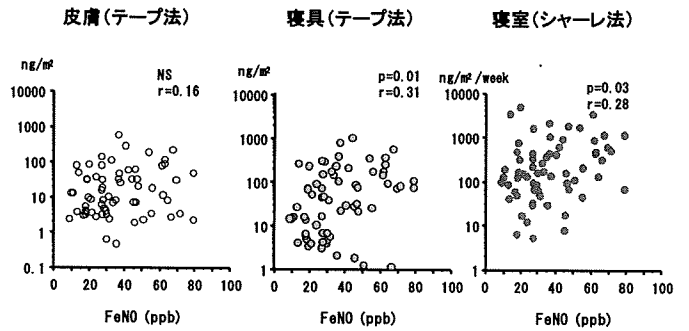


図9. 介入群と非介入群のDer1量の比較

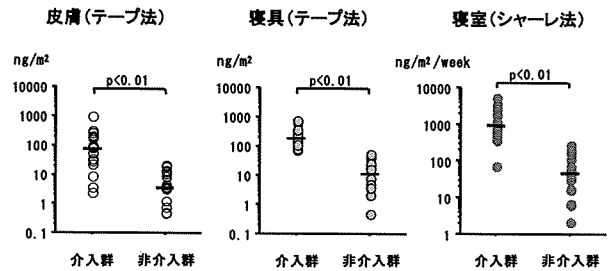


図 10. 介入後のDer1量の比較

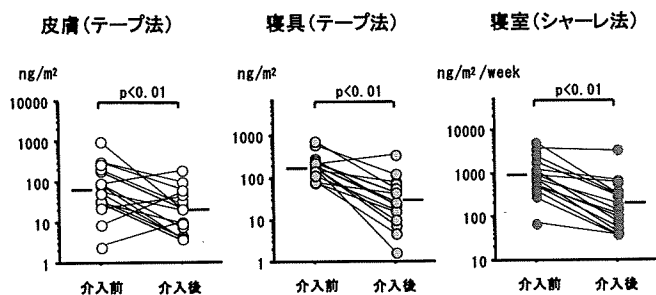


図 11. 介入後の臨床症状(改善、不変、悪化)別のDer1量の変化

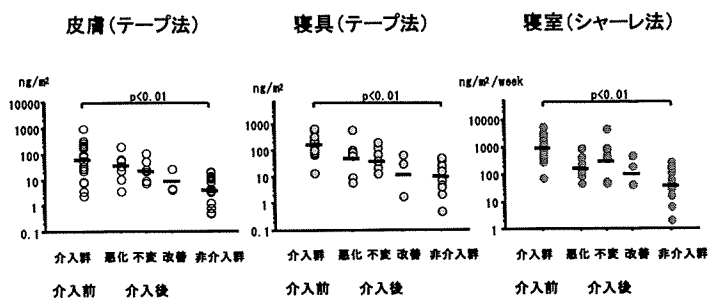


表 2. 室内環境とDer1量の低下率

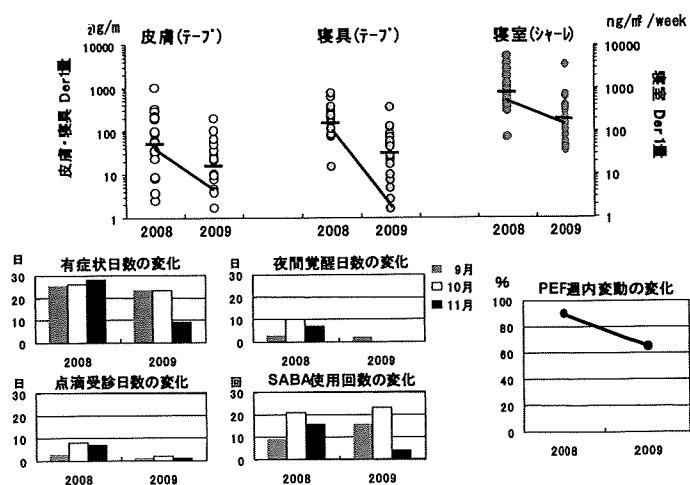
介入後抗原量の低下を低下率 (post/preDer1量x100%) で評価

	カーペット	フローリング	畳	P-value
皮膚	142.5±209.1	121.6±217.7	54.1±80.7	NS
寝具	25.4±10.5	23.9±26.8	44.9±57.8	NS
寝室	40.5±18.3	15.5±9.9	47.7±28.8	P=0.02

	ベッド	和式布団	P-value
皮膚	138.7±212.3	49.0±76.1	NS
寝具	23.9±24.1	42.9±53.8	NS
寝室	20.0±15.3	47.5±26.7	P=0.01

図 12. 症例報告



喘息死ゼロ作戦の実行とその評価に関する研究

研究分担者 足立 満 昭和大学呼吸器アレルギー内科 教授  
研究協力者 田中 明彦 昭和大学呼吸器アレルギー内科 助教  
廣瀬 敬 昭和大学呼吸器アレルギー内科 准教授  
横江 琢也 昭和大学呼吸器アレルギー内科 助教

研究要旨

現在、気管支喘息の長期管理薬の中心は吸入ステロイド薬であり、吸入ステロイド薬の使用率は上昇傾向にある。しかし、本邦における吸入ステロイドの普及率は北欧諸国と比較すると未だ低く、また2000人以上の喘息死患者も存在する。したがって、喘息死ゼロ作戦の実行のためにはさらなる吸入ステロイドの普及が必要と考えられる。そこで、我々は品川区気管支喘息公害認定患者(688名) および東京都気管支喘息補助金受給者(375名)における吸入ステロイド薬の使用実態調査を行った。

A. 研究目的

近年、喘息予防管理ガイドライン (JGL) の普及を始めとするさまざまな啓蒙活動によって、気管支喘息治療における、吸入ステロイドの使用率は上昇傾向にある。2005年に、喘息患者を対象にランダム電話インタビュー法を用いて、喘息患者実態調査: Asthma Insight & Reality in Japan (AIRJ) が行われた<sup>1</sup>。成人400名、小児400名を対象に解析が行われ、その結果ICS使用患者は成人で18%、小児で8%であった。2000年に行われた同様の調査では、それぞれ12%と5%であったことから、5年間でICSの使用率が有意に上昇していたが、“吸入ステロイド先進国”である欧米諸国と比較すると依然として低いものであった。また、喘息患者に対する吸入ステロイド薬の使用率に関して、呼吸器専門医と非専門医とでは大きな隔りがあることが示されている<sup>2</sup>。

このように、気管支喘息治療における、吸入ステロイドの普及は上昇傾向を示しているがまだ問題点も多く残っている。

また、吸入ステロイド薬の処方率の上昇に伴って喘息死する患者数も徐々に減少してきている<sup>3</sup>。しかし、北欧諸国と比較すると人口当たりの喘息死患者数はいまだに多く、現在でも年間2000人を超える患者が喘息で亡くなっている。特に高齢者の喘息死亡者数が多い。

このような現状を踏まえると、“喘息死ゼロ作戦”の進行にはさらなる吸入ステロイド薬の普及は必要不可欠であると考えられる。そのためにはまず実地臨床における吸入ステロイドの普及に関する現状を把握することが重要である。そこで、我々は、一般開業医から教育機関病院までさまざまな機関に

通院中の喘息患者を含む品川区気管支喘息公害認定患者、東京都気管支喘息補助金受給者における吸入ステロイド薬の使用に関する実態調査を行った。

B. 研究方法

調査対象は (1)20歳以上の品川区気管支喘息公害認定患者 (以降、公害認定患者) 688名、(2)16歳以上の東京都気管支喘息補助金受給患者 (以降、補助金受給患者) 375名。患者個人情報としては年齢、性別、罹病期間 (補助金受給患者のみ)、認定重症度 (公害認定患者のみ)、重症度 (補助金受給患者のみ)、施設の入所の有無 (公害認定患者のみ)、治療内容などを得た (患者背景は表1, 表2に記す)。個人情報に関しては公害再認定申請書および東京都気管支喘息補助金申請書から採取した。

得られた患者情報より年齢層別解析を行い、各年齢層における吸入ステロイド薬の使用率を算出した。また、罹病期間、重症度、施設の入所の有無についてもそれぞれ吸入ステロイド薬の使用率に関する検討を行った。

患者数	688
平均年齢 (歳)	55.78 (22-96)
男性 : 女性	291 (42.3 %) : 397 (57.7 %)
男性平均年齢 (歳)	48.9
女性平均年齢 (歳)	60.82
65歳以上の高齢者 (名)	284 (41.28%)
施設入所者 (名)	24 (3.48 %)

表1 患者背景(公害認定患者 n=688)

患者数	375
平均年齢（歳）	43.48（16-88）
男性：女性	160（42.6%）：215（57.4%）
男性平均年齢（歳）	44.94
女性平均年齢（歳）	41.51
65歳以上の高齢者（名）	63（16.8%）

表2 患者背景（東京都気管支喘息助成金受給者 n=375）

（倫理面への配慮）

臨床情報に関しては、個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し独自記号を付しており、個人の特定は不能とした。

C. 研究結果

(1) 品川区気管支喘息公害認定患者

対象全患者における吸入ステロイド薬の普及率は71.68%であった（図1）。65歳以上で定義された高齢者は284名で全患者の41.28%を占めた。高齢者の吸入ステロイド普及率は72.89%であったため、65歳未満の患者の使用率（70.79%）と比較し、決して低いものではなかった（図2）。

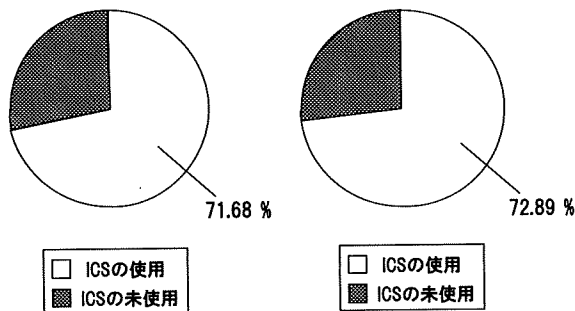


図1 吸入ステロイドの普及率（全患者 n=688）

図2 吸入ステロイドの普及率（65歳以上の高齢者 n=284）

年齢層別対象患者は20歳代41名、30歳代104名、40歳代52名、50歳代44名、60歳代103名、70歳代97名、80歳代57名、90歳代8名であった。年齢層別吸入ステロイド薬の使用率を図3に示す。結果は60歳代において85.83%と最も高い使用率を示し、20歳代(55.40%)、30歳代(67.53%)、80歳代(64.77%)、そして90歳代(44.44%)の使用率が低かった。

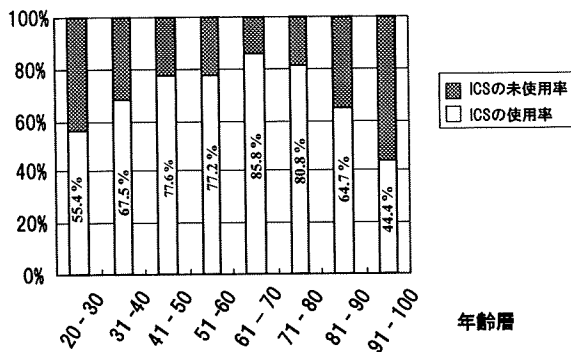


図3 吸入ステロイドの普及率（全年代別）

今回登録された全患者688名の中で13名が最も重度の認定重症度2級に分類された。13名の平均年齢は76.3歳（60歳—93歳）で、そのうち3名が吸入ステロイド薬を使用していなかった。また、13名のうち8名に徐放性テオフィリン薬、7名にロイコトリエン受容体拮抗薬が使用されていた。

調査対象全患者の24名（3.48%）が何らかの施設入居者であった。これらの患者における男女比は男性4名、女性20名で、平均年齢は83.58歳と高齢であった。これらの患者における吸入ステロイド薬の使用率は25%と非常に低いものであった（図4）。

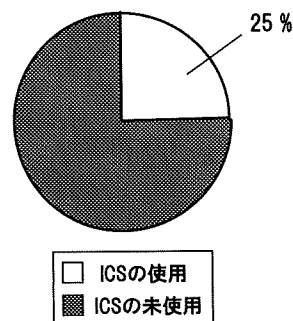


図4 吸入ステロイドの普及率（施設入居者 n=24）

対象患者における吸入ステロイド薬以外の使用薬剤に関しては、徐放性テオフィリン薬が392名（56.98%）、ロイコトリエン受容体拮抗薬が283人（41.13%）であった。β2刺激薬の使用に関しては、一部の薬剤において吸入薬と経口薬の記載が混在しており（メプチンエアとメプチン錠）、貼付剤以外の正確な使用率は算出できなかった。β2刺激薬の貼付剤は39名（5.67%）に使用されていた。

(2) 16歳以上東京都気管支喘息補助金受給者

患者平均年齢は43.38歳で、品川区気管



支喘息公害認定患者の平均年齢（55.78歳）と比較し低いものであった。65歳以上の患者が占める割合も16.8%と同様に公害認定患者群と比較し低いものであった。対象全患者における吸入ステロイド薬の普及率は80.53%であった（図5）。一方、65歳以上を定義とする高齢者における吸入ステロイド薬の普及率は85.71%と、全患者における普及率よりも高値を示した（図6）。

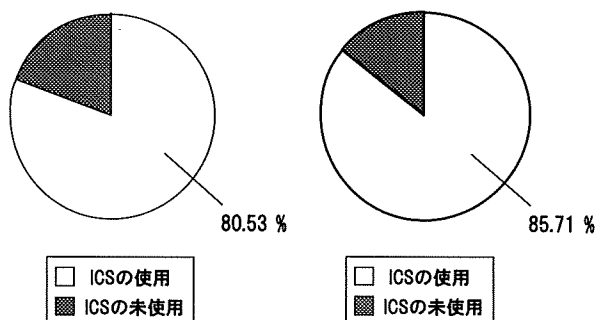


図5 東京都気管支喘息補助金受給者における吸入ステロイドの普及率（全患者 n=375）

図6 65歳以上の東京都気管支喘息補助金受給者における吸入ステロイドの普及率（n=63）

年齢層別吸入ステロイド薬の普及率を図7に示す。その結果、16歳から20歳までの若年齢層にて明らかな低普及率の傾向を示した。一方、21歳以上の喘息患者においては、非常に高い普及率を示した。

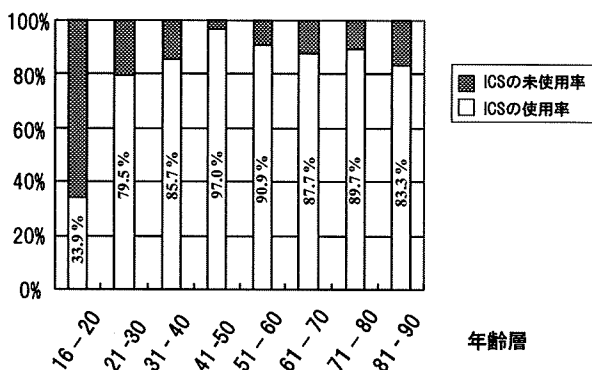


図7 吸入ステロイドの普及率（全年代別）

重症度別患者数は、軽症間欠型が101名、軽症持続型が123名、中等症が110名、重症が38名で、3名が重症度不詳であった。重症度別の吸入ステロイド普及率に関しては、軽症間欠型が52.50%、軽症持続型が85.25%、中等症が95.45%、重症が100%であった。

対象患者における吸入ステロイド薬以外の使用薬剤に関しては、徐放性テオフィリン薬が132名（35.20%）、ロイコトリエン受容体拮抗薬が185人（49.33%）であった。

#### D. 考察

1970年代に初めて出現した吸入ステロイド薬は、その有効性と安全性において他の薬剤の追従を許さず、数々のエビデンスを重ね、現在では喘息長期管理における中心的薬剤としての位置を占める。また、吸入ステロイド薬の処方量に反比例するように喘息死は減少している。そこで我々は、喘息死ゼロ作戦の実行のためにはさらなる吸入ステロイド薬の普及が重要であると考え、吸入ステロイド薬普及の弊害を知る目的で、吸入ステロイド薬処方に関する実態調査を試みた。

過去の報告より、喘息患者に対する吸入ステロイド薬の使用率に関して、呼吸器専門の医師と非専門医とでは大きな隔りがあることが示されている。今回我々が対象とした患者は、全員が気管支喘息公害認定患者もしくは東京都気管支喘息補助金受給者であり、その医療は一般開業医から教育機関病院の呼吸器専門医にいたるまでさまざまな医療機関において提供されている。また、喘息の新規公害認定が廃止されてから20年以上が経過していることから（昭和63年3月より廃止）、公害認定患者に関する結果は長期にわたって罹患している喘息患者の慢性管理に関する実態であると考えられる。以上より、我々がこの報告で提示した結果は、品川区のみと地区の限定はあるが、呼吸器専門医、非専門医を問わず実地臨床における喘息患者の慢性管理の実態を示しているものと思われる。

今回、公害認定患者全体における吸入ステロイド薬の普及率は71.68%であった。一方、補助金受給患者における普及率は80.53%と公害認定患者の普及率と比較し高率であった。このことは、新規の喘息公害認定が20年以上前に終了している一方、補助金受給システムが開始されたのが約3年前であることが関係していると考えられる。補助金受給患者の平均喘息罹病期間は16.36年で、10年未満も127名含まれていた。公害認定患者は少なくとも20年以上前に喘息と診断された患者であることを考えると、明らかに補助金受給患者は公害認定患者よりも最近に喘息の診断を受けている傾向がある。よって、補助金受給患者に投与されている治療内容は比較的最近の治療内容を反映しているものと考えられる。ガイドライン等の普及により吸入ステロイド薬の普及が年々進んできてお

り、比較的最近に診断を受けた補助金受給患者は自ずと吸入ステロイドの使用率が高くなっていると思われる。これが公害認定患者と補助金受給患者の吸入ステロイド薬の普及率(72.98% vs 80.53%)に差を生じさせた一つの要因であると考えられる。

公害認定患者の中で65歳以上の高齢者における吸入ステロイド薬の普及率は72.89%と、患者全体の普及率とほぼ同等であった。調査開始前には、我々は高齢者における吸入ステロイド薬の普及率は低いであろうと予想していたため、この結果は我々の予想に反するものであった。また、補助金受給患者の65歳以上の高齢者に至っては、吸入ステロイド薬の普及率が85.71%と全患者平均をはるかに上回るものであった。

公害認定患者における年齢層別吸入ステロイド薬の普及率に関しては、60歳代において85.83%と最も高い使用率を示し、40歳代、50歳代、70歳代においても同様に高い使用率を示した。一方では、20歳代、30歳代、80歳代、そして90歳代の使用率が低かった。つまり、この結果より低年齢層と高年齢層の喘息患者において吸入ステロイド薬の普及が充分でないことが示唆された。一般的に、喘息死を考えた場合、軽症患者が突然の発作で死に至るケースと、慢性管理が不十分であるため気道炎症および気流制限が進行し、致死的な発作が起こるケースがある。前者は、特に若年齢層に多く、後者は高年齢層に多く認められる。若年齢層における喘息死は1997年以降急激に減少しており、現在では本邦における喘息死の85%以上が65歳以上の高齢者である。今回の年齢層別吸入ステロイド薬の普及率の結果は、高年齢層の吸入ステロイド薬の普及率の低さが、喘息死に高年齢層患者が多いことと因果関係がある可能性を示唆するものと考えられる。

一方、補助金受給患者の年齢層別吸入ステロイド薬の普及率に関しては、16-20歳の若年齢層を除くと非常に高いものであった。この傾向は80歳代でも同様であった。これは、前述のように補助金受給患者の治療が比較的最近の治療を反映しているという観点から考えると、高齢者喘息に対する吸入ステロイド薬の重要性の認識が近年高くなっていることが推測される。

今回の調査の結果、公害認定患者24名の施設入所中患者の吸入ステロイド薬の普及率が著しく低いことが示された。過去にも、同様の傾向を示し

た報告も存在し<sup>2</sup>、吸入ステロイド薬の普及を妨げる重要な要因であると考えられる。普及率が低いことに加え、施設入所中の患者はさまざまな障害を持っていることが多く、自分自身では吸入出来ない方患者もおり、介護士などを含めた吸入ステロイド薬の服薬指導が、その普及活動を行う上では重要である。

吸入ステロイド薬以外の薬剤としては、公害認定患者においては徐放性テオフィリン薬が最も多く使用されているが(56.98%)、補助金受給患者には49.33%とロイコトリエン受容体拮抗薬が最も多く使用されていた(LABAを除く)。徐放性テオフィリン薬は35.20%までその使用が低下していた。これらより、吸入ステロイド薬に上乘せする薬剤が、以前は徐放性テオフィリン薬が多かったが、最近では抗ロイコトリエン受容体拮抗薬が多く処方されるようになったことを示唆していると考えられる。

## E. 結論

今回の調査によって、若年齢と80歳以上の高齢喘息患者において、吸入ステロイド薬の普及率が低くなっていることが示唆された。また、何らかの施設に入所中の喘息患者における吸入ステロイド薬の普及率が著しく低くなっている可能性が示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shin Ohta, Naruhito Oda, Takuya Yokoe, Akihiko Tanaka, Yoshitaka Yamamoto, Yoshio Watanabe, Kenji Minoguchi, Tsukasa Ohnishi, Takashi Hirose, Hiroyuki Nagase, Ken Ohta, Mitsuru Adachi: Effect of Tiotropium Bromide on Airway Inflammation and Remodeling in a Mouse Model of Asthma 2010 Clin Exp Allergy *in press*
- 2) 足立満: 患者の症状にあわせた理想的な喘息管理・治療戦略 シムピコートタービュヘイラーによるAMD: Adjustable Maintenance Dosing療法アレルギー・免疫 2009年16巻6号 Page888-894
- 3) 足立満, 田中明彦 ステロイドの使い方 気管支喘息に対するステロイドの使い方 日本医師会雑誌 2009年 138巻6号 Page1554-1155
- 4) Kurokawa M, Konno S, Takahashi

- A, Plunkett B, Rittling SR, Matsui Y, Kon S, Morimoto J, Uede T, Matsukura S, Adachi M, Nishimura M, Huang SK. :Regulatory role of DC-derived osteopontin in systemic allergen sensitization Eur J Immunol. 2009; 39(12):3323-30
- 5) Ohbayashi H, Shibata N, Hirose T, Adachi M. Additional effects of pranlukast in almeterol/fluticasone combination therapy for the asthmatic distal airway in a randomized crossover study. Pulm Pharmacol Ther 2009;22(6):574-9.
- 6) 足立満, 松永和人, 一ノ瀬正和: 本邦における高齢者喘息の現況と課題 アレルギー・免疫2009年16巻2号 Page248-259
- 7) 足立満: 日本人成人気管支喘息患者におけるホルモテロール4週間吸入投与時の有効性および安全性の検討 ホルモテロール後期第II相試験 アレルギー・免疫 2009年: 16巻11号 Page1778-1788
- 8) Kurokawa M, Konno S, Matsukura S, Kawaguchi M, Ieki K, Suzuki S, Odaka M, Watanabe S, Homma T, Sato M, Takeuchi H, Hirose T, Huang SK, Adachi M: Effects of corticosteroids on osteopontin expression in a murine model of allergic asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2009;149 Suppl 1:7-13.
- 9) Satoko Iwasaki, Yuriko Kikuchi, Yuji Nishiwaki, Maiko Nakano, Takahiro Michikawa, Tazuru Tsuboi, Shigeru Tanaka, Takamoto Uemura, Aki Ishigami, Hiroshi Nakashima, Toru Takebayashi, Mitsuru Adachi, Akihiro Morikawa, Kouichi Maruyama, Shouji Kudo, Iwao Uchiyama and Kazuyuki Omae: Effects of SO2 on Respiratory System of Adult Miyakejima Residents 2 Years after Returning to the Island. J Occup Health 2009, 59, 38-47
- 10) 足立満, 廣瀬敬: One point message of JGL 2007 proposal of new classification of asthma severity in adult アレルギー. 2009年58巻7号 Page 753-9.
- 11) 足立満, 廣瀬敬: 気管支喘息 診断と治療の進歩 喘息疫学の動向 喘息死ゼロをめざして 日本内科学会雑誌 2009年98巻12号 Page2992-2998
- 12) 黒川真嗣, 足立満: 気管支喘息における気道の慢性炎症へのT細胞の役割 東京都医師会雑誌 2009年62巻6号 Page686-690
- 13) 足立満, 大田健, 森川昭廣, 西間三馨, 徳永章二, DiSantostefano Racheal L: 本邦における喘息のコントロールと管理の変化 2000年度と2005年度の喘息患者実態電話調査(AIRJ)より. アレルギー 2008年57巻2号 Page107-120
- 14) 美濃口健治, 横江琢也, 田中明彦, 大田進, 熱田了, 高橋和久, 橋本修, 大田健, 足立満: 患者調査から浮かび上がる喘息治療の現状と課題 成人喘息患者を対象としたインターネット調査より アレルギー・免疫 2008年16巻1号 Page72-81
- 15) Suzuki S, Matsukura S, Takeuchi H, Kawaguchi M, Ieki K, Odaka M, Watanabe S, Homma T, Dohi K, Aruga T, Sato M, Kurokawa M, Kokubu F, Adachi M. Increase in reactive oxygen metabolite level in acute exacerbations of asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2008;146 Suppl 1:67-72.
- 16) Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H, Nakashima M. Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP+sustained release theophylline in moderate asthma patients. Respir Med. 2008;102:1055-64.
- 17) 足立満, 大林浩幸, 池田賢次, 一ノ瀬正和, 大田健, 小畑秀登, 國分二三男, 佐野靖之, 田村弦, 東田有智, 平田一人, 藤村直樹, 安場広高: 気管支喘息に対するHFA-BDPとFPの多施設無作為比較試験 末梢気道炎症ならびにQOLの変化を中心として アレルギー・免疫 2008年15巻8号 Page1088-1098

## 2. 学会発表

- 1) 足立満: GINA世界喘息デー2009/日本 気道の慢性炎症の理解を阻むもの. 日本呼吸器学会, 2009.5月, 東京
- 2) 大田進, 渡部良雄, 美濃口健治, 小田成人, 横江琢也, 田中明彦, 田崎俊之, 山本義孝, 徐迅, 足立満: トシル酸スプラタストの慢性喘息モデルマウスの気道リモデリングに対する効果. 日本呼吸器学会,

2009.5月, 東京

- 3) 黒川真嗣, 今野哲, 高橋歩, 國分二三男, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 尾高美保, 渡辺伸, 本間哲也, 佐藤将之, 竹内ひろ子, HuangShau-ku, 足立満: マウス気管支喘息モデルにおけるOPNの発現とステロイドの効果. 日本呼吸器学会, 2009.5月, 東京
- 4) 足立満: 気管支喘息の治療 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長期投与における安全性と有効性の評価. 第21回春季アレルギー学会, 2009.4月, 岐阜
- 5) 足立満, 秋山一男, 井上洋西, 大田健, 宮本昭正 成人気管支喘息に対するMometasone Furoate (MF)-DPI とFluticasone Propionate (FP)-DPI の比較試験. 第21回春季アレルギー学会, 2009.4月, 岐阜
- 6) 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回春季アレルギー学会, 2009.4月, 岐阜
- 7) 黒川真嗣, 國分二三男, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 渡辺伸, 尾高美保, 本間哲也, 佐藤将之, 竹内ひろ子, 足立満: サイトカイン/ケモカインおよび化学伝達物質 アレルギー性気管支喘息におけるIL-33の発現と効果. 第59回アレルギー学会, 2009.9月, 秋田
- 8) 鈴木慎太郎, 松倉聡, 黒川真嗣, 足立満, 松浦崇行, 福田充: 気管支喘息治療 Omalizumab (ゾレア) によりQOLが著しく改善した難治性喘息

の1例. 第59回アレルギー学会, 2009.9月, 秋田

- 9) 新実彰男, 大林浩幸, 相良博典, 山内広平, 秋山一男, 高橋清, 足立満: 気管支喘息 診断と管理 疫学と実態調査 遷延性・慢性咳嗽の原因疾患に関する多施設調査. 第59回アレルギー学会, 2009.9月, 秋田

#### 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

#### I. 参考文献

1. 足立満, 大田健, 森川昭廣, 西間三馨, 徳永章二, DiSantostefano RL. 本邦における喘息のコントロールと管理の変化 2000年度と2005年度の喘息患者実態電話調査(AIRJ)より. アレルギー 2008 ; 57 : 107-20.
2. 足立満, 松永和人, 一ノ瀬正和: 本邦における高齢者喘息の現況と課題 アレルギー・免疫2009年16巻2号 Page248-259
3. Suissa S, Ernst P, Benayoun, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and prevention of death from asthma. N Engl J Med 343: 332-336, 2000

## 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

研究分担者	棟方 充	福島県立医科大学呼吸器内科	教授
研究協力者	斎藤 純平	福島県立医科大学呼吸器内科	助教
	佐藤 俊	福島県立医科大学呼吸器内科	助教
	福原 敦朗	福島県立医科大学呼吸器内科	附属病院助手
	斎藤 香恵	福島県立医科大学呼吸器内科	附属病院助手
	猪腰 弥生	福島県立医科大学呼吸器内科	附属病院助手
	仲川奈緒子	福島県立医科大学呼吸器内科	附属病院助手
	二階堂雄文	福島県立医科大学呼吸器内科	附属病院助手
	石井 妙子	福島県立医科大学呼吸器内科	助手
	谷野 功典	福島県立医科大学呼吸器内科	講師
	石田 卓	福島県立医科大学呼吸器内科	准教授

### 研究要旨

これまで我々は、呼気NO (FeNO) がアレルギー性気道炎症ならびに気管支喘息の非侵襲的診断ツールとしての有用性を報告してきた。また、自覚症状とFeNOのみの組み合わせで喘息診断を行うための指針を提示してきた。更に、その指針の有用性の評価を行ってきたが、本報告では、症例数を増した最終結果を報告する。咳嗽・喀痰・喘鳴・呼吸困難などを自覚症状として外来受診した52名の患者に対し、FeNO・呼吸機能・気道過敏性・喀痰細胞分画検査を行った。FeNOと各指標の相関、従来の喘息診断基準と比較し「自覚症状（繰り返す咳嗽・喘鳴・呼吸困難：一つ以上）＋FeNO $\geq$ 40ppb＋他疾患の除外」を喘息診断指針とした場合の感度・特異度・一致率を検討した。従来の喘息診断基準は「自覚症状（繰り返す咳嗽・喘鳴・呼吸困難：一つ以上）＋喀痰好酸球増多・気道過敏性・可逆性気流閉塞の2つ以上＋他疾患の除外」とした。従来の診断基準で52例中38例が喘息と診断された。FeNO値は、気道過敏性(Dmin)と負の相関を認め(p=0.047)、喀痰中好酸球数と正の相関を認めた(p=0.001)。FEV1/FVCとは有意な相関は認めなかった(p=0.113)。FeNOを用いた診断指針で喘息と診断された患者は38例中32例で、感度84.2%、特異度92.9%、一致率( $\kappa$ )=0.69であった。FeNOを用いた診断指針は喘息診断に有用であると考えられた。

### A. 研究目的

気管支喘息は、反復する咳嗽・喘鳴・呼吸困難等の自覚症状に加え、可逆性気流閉塞と非特異的気道過敏性という生理学的特徴、そしてこれらの背景として存在する好酸球性気道炎症を特徴とする疾患である。通常、気管支喘息の診断は、これらの特徴の存在を確認し、他疾患を除外することで行われる。しかし、発症初期や軽度の喘息患者では、必ずしも呼吸機能検査で閉塞性障害を呈さない場合も多い。非特異的気道過敏性は閉塞性障害を認めない喘息患者でも証明されることから、喘息診断において非常に重要な所見とされている。しかし、検査自体は気道収縮物質の負荷試験であるため、喘息発作を誘発する危険がある

ことや、ある程度の人員と設備の整った施設でしか施行できないという欠点がある。また、好酸球性気道炎症の存在は、誘発喀痰中の好酸球比率などで検討されてきたが、喀痰採取手技は必ずしも簡便でなく、適切な検体を安定して得ることは容易ではない。

このような状況の中、アレルギー性気道炎症の簡便かつ非侵襲的な指標として呼気NO (FeNO) が注目されている。これまで我々は、一般小児および成人、それぞれ約300名ほどの検討を行い、FeNOがアレルギー性気道炎症の良い指標となること、スクリーニングのためのFeNO cut off値が37～38ppb程度となることを報告してきた。また、気管支喘息初発症状として最も多い遷延性咳嗽を主訴とする患者集団において、

気管支喘息を診断するためにも FeNO が有用であり、診断のための FeNO cut off 値が 38.8ppb 程度であることを報告してきた。これらの研究結果から、気管支喘息早期診断指標として、「①反復する咳嗽・喘鳴・呼吸困難のいずれか1つ以上、②FeNO $\geq$ 40ppb、③他疾患の除外」を提案した。その後、本診断指針の有用性を前向きに検討し、逐次報告してきたが、今回は、症例数を増加させた最終的結果を報告する。

## B. 研究方法

### 【対象】

反復する咳嗽・喘鳴・呼吸困難のいずれか1つ以上を主訴に当院呼吸器内科外来を受診した、抗喘息治療薬未投与の症例を対象とした。

### 【方法】

まず、呼吸器症状の確認、オンライン法による FeNO 測定 (CHEST NA623NP<sup>®</sup>)、呼吸機能検査 (フロー・ボリューム曲線)、気道過敏性検査 (アストグラフ法)、誘発喀痰検査、血液検査 (末梢血好酸球、総 IgE、特異的 IgE) 等を行った。更に、「従来の方法による喘息診断」と「FeNO を応用した喘息診断指針」とを比較し、その感度・特異度・一致率を前向きに検討した。

「従来の方法による喘息診断」は、①自覚症状 (反復する咳嗽・喘鳴・呼吸困難のいずれか1つ以上) + ②喀痰好酸球増多・気道過敏性・可逆性気流閉塞の中2つ以上 + ③他疾患の除外、とした。FeNO を応用した喘息早期診断指針は、「①反復する咳嗽・喘鳴・呼吸困難のいずれか1つ以上 + ②FeNO $\geq$ 40ppb + ③他疾患の除外」とした。

### (倫理面への配慮)

本研究は、福島県立医科大学倫理委員会承認を受け、すべての患者からインフォームド・コンセントを頂いた上で行った。

## C. 研究結果

### 【対象症例】

100 名がエントリーしたが、喘息治療歴の存在、検査完結不能例など 48 例が除外され、最終的には 52 例 (17 歳~80 歳) を解析対象とした。最終診断の内訳は、気管支喘息 (咳嗽を含む) : 38 例 (73%)、ア

トピー咳嗽 : 7 例 (13.5%)、その他の非アレルギー性疾患 : 7 例 (13.5%) であった。

【FeNO と他のパラメーターとの相関 (図 1, 2)】

FeNO 値と従来用いられてきた気管支喘息診断指標の各指標との相関を図 1、2 に示す。気道過敏性 (Dmin) と有意な負の相関を ( $r = -0.40$ ,  $p < 0.05$ )、誘発喀痰中好酸球数とは有意な正の相関を認めた ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.05$ )。FeNO は一秒率 (FEV1/FVC) と負の相関傾向を認めたが、有意差はなかった ( $r = -0.23$ ,  $p = 0.113$ )。

図 1

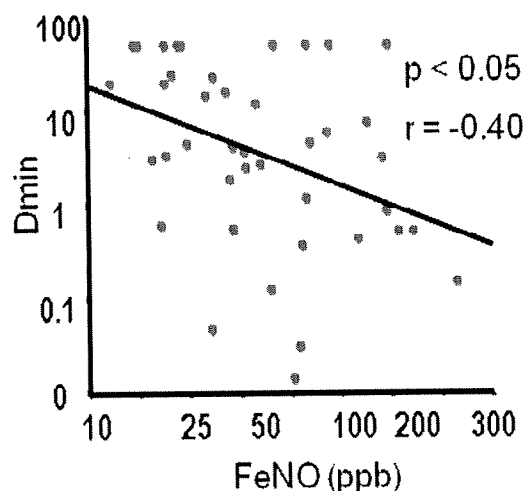
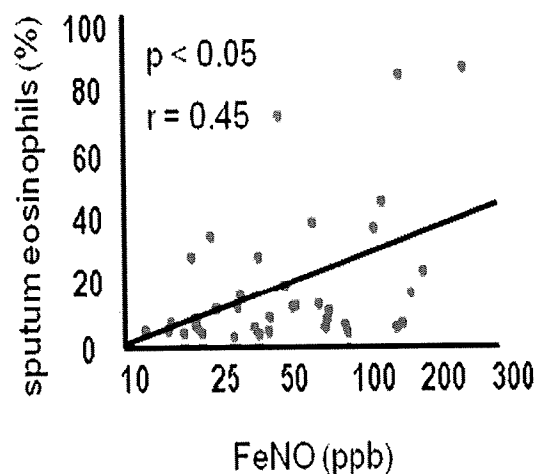


図 2



【従来法と FeNO を用いた診断指針の比較 (表 1)】

従来の診断基準で気管支喘息と診断された 38 例中 32 例 (84.2%) が FeNO 値を用いた気管支喘息早期指針で気管支喘息と診断され、6 例 (11.5%) が非喘息と診断された。従

来法で非喘息と診断された 14 例中 13 例 (92.9%) は FeNO 法でも非喘息と診断された。従来法と比較した場合、感度：84.2% (95%IC: 0.77-0.86)、特異度：92.9% (95%IC: 0.73-0.99)、陽性尤度比：11.8 (95%IC: 2.89-66.03)、陰性尤度比：0.17 (95%IC: 0.14-0.31)、 $\kappa$  値:0.69 であった。

<表 1 >

		従来法		
		喘息(+)	喘息(-)	総計
FeNO 法	喘息(+)	32	1	33
	喘息(-)	6	13	19
総計		38	14	52

#### D. 考察

今回の研究は、FeNO を用いた気管支喘息早期診断指針のバリデーション・スタディーの最終報告である。本研究では、新しい診断指針と従来の気管支喘息診断法との診断一致率を 52 例の外来症例について前向きに検討した。反復する咳嗽・喘鳴・呼吸困難といった呼吸器症状と FeNO 値  $\geq$  40ppb という基準だけで気管支喘息患者の約 84% の診断が可能であった。ただ、従来法で喘息とされた 32 例中 6 例が FeNO 法では非喘息と診断された。この結果は、従来の診断法で喘息と診断された症例の中に FeNO の上昇を伴わない症例が 15% 程度含まれていることを示している。今後、これらの症例の詳細な病態解析が必要である。一方、従来法で非喘息とされた 14 例中 13 例 (92.9%) は FeNO 法でも非喘息の診断であり、FeNO 法では陰性診断率が高いと考えられる。全体では、両診断法の一一致率  $\kappa$  値は 0.69 と非常に高く、FeNO を用いた喘息早期診断指針は臨床的に有用であると考えられた。

#### E. 結論

FeNO を用いた喘息早期診断指針のバリデーションを行った結果、従来法と高い一致率が得られ、FeNO 法の有用性が確認された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Mori S, Hashimoto Y, Kaneko H, Ishibashi K, Ishioka K, Kawasaki Y, Peebles RS, Munakata M, Hosoya M, Suzutani T. DSCG reduces RSV-induced illness in RSV-infected mice. *J Med Virol*, 81: 354-61, 2009.
- 2) 峯村浩之、谷野功典、仲川奈緒子、関根聡子、金沢賢也、斎藤純平、石田 卓、棟方 充. エリスマイシン少量投与により改善したびまん性汎細気管支炎の 1 例. *Therapeutic Res*, 30: 1305-7, 2009.
- 3) 齋藤香恵、谷野功典、猪腰弥生、佐藤俊、大島謙吾、石井妙子、仲川奈緒子、福原敦朗、金沢賢也、齋藤純平、石田卓、引地拓人、入澤篤志、大平弘正、棟方 充. 経消化管的超音波内視鏡下縦隔リンパ節穿刺吸引生検で診断したサルコイドーシスの 3 例. *日呼吸会誌*, 47: 996-1001, 2009.
- 4) 仲川奈緒子、谷野功典、猪腰弥生、佐藤俊、石井妙子、齋藤香恵、福原敦朗、金沢賢也、齋藤純平、石田 卓、棟方 充. FDG-PET で集積亢進を認めた M. intracellulare 肺感染症の 1 例. *日呼吸会誌*, 47: 122-127, 2009.
- 5) 齋藤純平、尾形浩. その症状、なんの病気. 咳嗽 (1) - 咳嗽の定義と急性咳嗽. *Clinical pharmacist* 2: 162-170 2009.
- 6) 齋藤純平、尾形浩. その症状、なんの病気. 咳嗽 (2) - 遷延性・慢性咳嗽. *Clinical pharmacist* 3: 278-285, 2009.
- 7) 齋藤純平、尾形浩. その症状、なんの病気. 喘鳴 (1). *Clinical pharmacist* 4: 396-400, 2009.
- 8) 齋藤純平、尾形浩. その症状、なんの病気. 喘鳴 (2). *Clinical pharmacist* 5: 509-512, 2009.
- 9) 齋藤純平、尾形浩. その症状、なんの病気. 呼吸困難. *Clinical pharmacist* 6: 609-614, 2009.
- 10) 齋藤純平、棟方充. 吸入ステロイド薬を投与している喘息患者における長時間作用型  $\beta$  刺激薬の安全性：系統的レビューとメタアナリシス. *International Review of Asthma & COPD* 11: 40-43, 2009.
- 11) 佐藤俊、齋藤純平、棟方充. 新しい臨床検査. 呼吸器・アレルギー 呼気一酸化窒素 (NO) 測定 - 気管支喘息の炎症マーカー

- 一. 診断と治療. 97(9): 1767-1772, 2009.
- 12) 佐藤俊, 棟方充. よくわかる気管支喘息-その診療を極める- 16. c) 運動誘発喘息 pp268-272. 永井書店. 2009.
- 13) 斎藤純平 他. 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定値には機種差がある. 日本呼吸器学会雑誌, 2010.
2. 学会発表
- 1) 斎藤純平, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 佐藤俊, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 気管支喘息コントロールにおける呼気 NO (FeNO) の有用性. 第5回呼吸器バイオマーカー研究会. 東京, 2009. 3.
- 2) 斎藤純平, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 佐藤俊, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 気管支喘息のスクリーニングおよび早期診断における呼気 NO の有用性. 第2回東京アレルギーシンポジウム. 東京, 2009. 3.
- 3) 斎藤純平, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 佐藤俊, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 長期的な気管支喘息コントロールの指標として呼気 NO (FeNO) は有用か? 第21回日本アレルギー学会春季大会. 岐阜, 2009. 6.
- 4) 佐藤俊, 斎藤純平, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. COPD患者において呼気一酸化窒素 (FeNO) は吸入ステロイド効果の指標となる. 第21回日本アレルギー学会春季大会. 岐阜, 2009. 6.
- 5) 福原敦朗, 斎藤純平, 佐藤俊, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 石井妙子, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気 NO (FeNO) と自覚症状で気管支喘息の診断は可能か? 第21回日本アレルギー学会春季大会. 岐阜, 2009. 6.
- 6) Saito J, Sato Y, , Nikaido T, Inokoshi Y, Saito K, Nakagawa N, Fukuhara A, Ishii T, Sato S, Wang XT, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) as a marker of long-term asthma control. Eur Respir Soc, 2009 Annual Congress, Wien, Austria. 2009. 9.
- 7) Sato S, Saito J, Fukuhara A, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Saito K, Nakagawa N, Ishii T, Wang XT, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Fractional exhaled nitric oxide could be a good predictor for the effectiveness of inhaled corticosteroid in patients with COPD. Eur Respir Soc, 2009 Annual Congress. Wien, Austria. 2009. 9.
- 8) Fukuhara A, Saito J, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Saito K, Nakagawa N, Ishii T, Sato S, Wang XT, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Usefulness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) for early diagnosis of asthma in patients with nonspecific respiratory symptoms. Eur Respir Soc, 2009 Annual Congress. Wien, Austria. 2009. 9.
- 9) 佐藤俊, 斎藤純平, 福原敦朗, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 石井妙子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気一酸化窒素を用いた COPD 患者における吸入ステロイド効果の検討. 臨床喘息研究会 第17回学術講演会. 京都, 2009. 10.
- 10) 斎藤純平, 福原敦朗, 佐藤康子, 佐藤俊, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 猪腰弥生, 石井妙子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定値には機種差がある. アレルギー学会秋季学術集会. 秋田, 2009. 10.
- 11) 斎藤純平. イブニングシンポジウム「重症気管支喘息への取り組み: 気管支喘息のバイオマーカー 呼気一酸化窒素を中心に」アレルギー学会秋季学術集会. 秋田, 2009. 10.
- 12) 佐藤俊, 斎藤純平, 福原敦朗, 仲川奈緒子, 石井妙子, 谷野功典, 棟方充. オマリズマブが著効した難治性好酸球性細気管支炎の2例. 第59回日本アレルギー学会秋季学術集会. 秋田, 2009. 10.
- 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

### 小児気管支喘息の重症度判定基準の作成と評価

研究分担者 森川 昭廣 群馬大学 名誉教授  
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

研究協力者 西牟田敏之 独立行政法人国立病院機構下志津病院 名誉院長  
荒川 浩一 群馬大学大学院医学系研究科小児科学 教授  
望月 博之 東海大学医学部専門診療学系小児科学 教授  
水野 隆久 群馬大学大学院医学系研究科小児科学  
村松 礼子 群馬大学大学院医学系研究科小児科学

#### 研究要旨

- ・小児気管支喘息の重症度判定とコントロール状況を検討するため以下の研究を行い、次の成果を得た。
- 1) 昨年度開発した乳幼児（0～3歳）用の Asthma Control Test（C-ACT 乳幼児用）や従来用いてきた C-ACT（4歳以上）ならびに JPAC を 609 例の患児について同時に調査した。
- 2) C-ACT では 20 点以上を示し、コントロールされた児は 3 歳以下では 55.5%、19 点以下のコントロールされていない児は 33.9%であった。
- 3) 一方、C-ACT（4歳以上）では 20 点以上が 83.9%、19 点以下の児は 11.4%であった。
- 4) ACT と JPAC との間には全体では  $r=0.749$ 、 $P<0.05$  と相関がみられた。
- 5) 3 歳以下の患者で C-ACT と JPAC が合致しない場合を検討すると C-ACT が 20-24 点の患者については JPAC では 11 点以下と判定されている患者は多かつた。
- ・喘息死ゼロを目指してアレルギー医療研修会を開催した。出席者 100 名であり、アンケートによりその有用性が参加者から述べられた。

#### A. 研究目的

気管支喘息の病態が明らかになり、喘息死を予防するためには、早期診断、早期治療さらには長期にわたる自己管理が重要である。

そのコントロールには重症度を的確に判断し、さらにそれに沿った治療とコントロールの維持が必須である。しかし、これらは必ずしも容易ではなく、喘息重症度並びにコントロールの程度を検討するツール（Childhood Asthma Control Test、C-ACT）や西牟田らにより開発されたツール（Japan Pediatric Asthma Control Test、JPAC）を用いた検討が必要である。また、C-ACT は 4 歳以上を対象にしており、死亡数の比較的多い 4 歳以下について、C-ACT 乳幼児用を開発し、実際に使用することが望まれる。これらにより的確に小児期の全年齢の重症度やコントロール状況の把握が得られる。そこで、これらのツールを臨床に使用してもらい、その有用性、利便性を検討する。

また、C-ACT 乳幼児用を実際に臨床現場で用いる。さらに、C-ACT、JPAC を多くの医師、さらには看護師、薬剤師等のコメディカルスタッフにこのツールを理解してもらうために、研修会の中で解説してこのプロジェクトの最終目標である喘息死ゼロに結びつけたい。

#### B. 研究方法

i) 上記 C-ACT、JPAC を小児気管支喘息患者を診療している小児アレルギー学会会員ならびに非会員に配布し、それらを患者に実際使用し、現在のコントロール状態を把握し、その成績を検討する。

ii) C-ACT、JPAC をより多くの医師に利用してもらうことと喘息死ゼロに向けて研修会を開催、周知する。

iii) C-ACT 等で得られたコントロール状況と呼気 NO (eNO) の比較を行うとともに、治療によるその変化を検討する。

(倫理面への配慮)

被験者ならびに保護者には事前にその内容、意義等について説明し、自由参加であることを述べ、承諾を得た。

C. 研究結果

i) C-ACT による乳幼児喘息コントロール状況の検討を、群馬県において1歳以上16歳未満の患者について、57施設(病院16施設、医院41施設)からの609例について検討した(表1)。その結果、C-ACT(表2)でコントロール不十分な者が4歳以下のC-ACT(表3)で34%にみられ、4歳以上でも11.1%がコントロール不十分であった(図1)。

ii) 4歳以上ではコントロールされたとみなされる20点以上が83.9%、コントロール不十分とされた19点以下は11.4%であった(図1)。これらの結果は乳幼児の喘息がまだまだ十分なコントロールされていないことを示している。

表1

喘息死ゼロを目指す喘息コントロール状況調査	
● 調査年月日:	2008. 10-12
● 調査対象:	群馬県内57施設(16病院、46診療所)
● 患者数・年齢・性:	609例・1歳-16歳、男61.4%、女38.6%
● 病型:	アトピー型82.4%、非アトピー型11.2%、記載なし6.4%
● 重症度:	間欠型27.8、軽症型35.8、中等症型27.6、重症型5.4、不明3.4%
● 調査時年齢:	7.2歳、発症年齢:2.9歳

表2

小児用喘息コントロールテスト (C-ACT)

小児喘息コントロールテスト (11項目)

以下の質問は必ず答えに記入してください。

- 今日のぜんそくのくあいはどうですか? (0: とても悪い, 1: 悪い, 2: やり, 3: とてもよい)
- 立ったり、あはれたりした時、ぜんそくでどれくらい困っていますか? (0: ぜんそくがひどく、ほとんど動けません, 1: ぜんそくがひどく、動けません, 2: ぜんそくがひどく、動けません, 3: ぜんそくがひどく、動けません)
- ぜんそくのせいで、咳が出ますか? (0: はい、いつも, 1: はい、ほとんどいつも, 2: はい、たまに, 3: いいえ、まったくと)
- ぜんそくまたは咳で、夜中に目が覚めますか? (0: はい、いつも, 1: はい、ほとんどいつも, 2: はい、たまに, 3: いいえ、まったくと)

以下の質問は医師が必ず記入してください。

- この患者が、喘息コントロールされているかどうか? (はい/いいえ)
- 喘息コントロールされている場合、どのくらいコントロールされているか? (0: ぜんそくがひどく、ほとんど動けません, 1: ぜんそくがひどく、動けません, 2: ぜんそくがひどく、動けません, 3: ぜんそくがひどく、動けません)
- 喘息コントロールされている場合、どのくらいコントロールされているか? (0: ぜんそくがひどく、ほとんど動けません, 1: ぜんそくがひどく、動けません, 2: ぜんそくがひどく、動けません, 3: ぜんそくがひどく、動けません)
- 喘息コントロールされている場合、どのくらいコントロールされているか? (0: ぜんそくがひどく、ほとんど動けません, 1: ぜんそくがひどく、動けません, 2: ぜんそくがひどく、動けません, 3: ぜんそくがひどく、動けません)

・対象年齢は4~11歳  
・合計20点未満の場合はコントロールが不十分

表3

小児用喘息コントロールテスト (C-ACT)

3歳以下の場合、保護者回答にて調査実施

現在のお子様の症状について。

- 今日のぜんそくのくあいはどうですか? (0: とても悪い, 1: 悪い, 2: やり, 3: とてもよい)
- 立ったり、あはれたりした時、ぜんそくでどれくらい困っていますか? (0: ぜんそくがひどく、ほとんど動けません, 1: ぜんそくがひどく、動けません, 2: ぜんそくがひどく、動けません, 3: ぜんそくがひどく、動けません)
- ぜんそくのせいで、咳が出ますか? (0: はい、いつも, 1: はい、ほとんどいつも, 2: はい、たまに, 3: いいえ、まったくと)
- ぜんそくまたは咳で、夜中に目が覚めますか? (0: はい、いつも, 1: はい、ほとんどいつも, 2: はい、たまに, 3: いいえ、まったくと)

図1

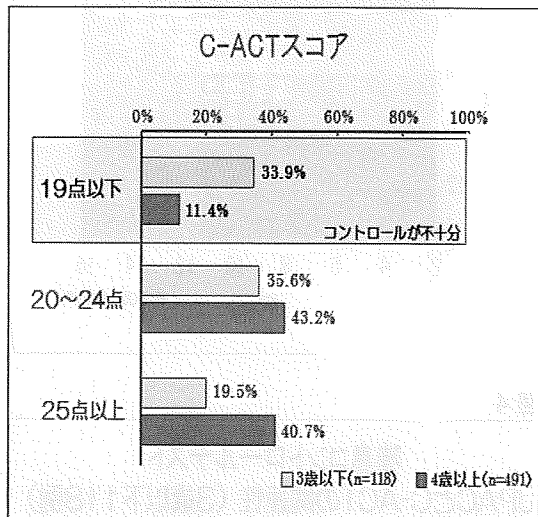
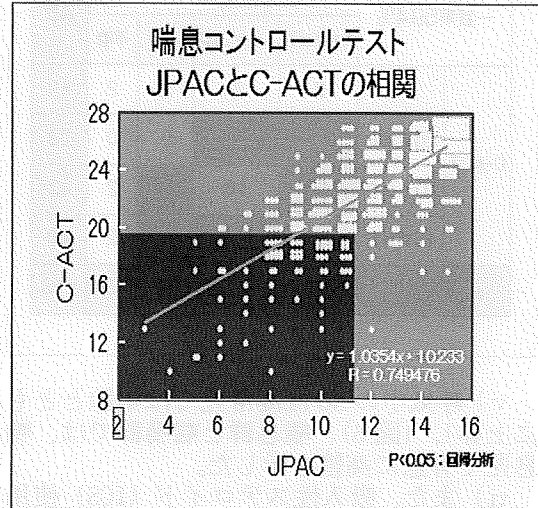


図2



iii) 3歳以下の児について C-ACT 乳幼児用の成績と JPAC の成績を比較したところ、 $r=0.749$ 、 $p<0.05$  と相関がみられ (図 2)、3歳以下でも  $r=0.660$ 、 $p<0.05$  と同様に相関がみられた (図 3)。

iv) 3歳以下の患者で C-ACT 乳幼児用の成績と JPAC が合致しない場合を検討すると、C-ACT 乳幼児で 20-24 点のコントロールされたとみなされた患者については、JPAC では 11 点以下と、コントロールされていないと判定された患者が多かった (図 4)。

図 3

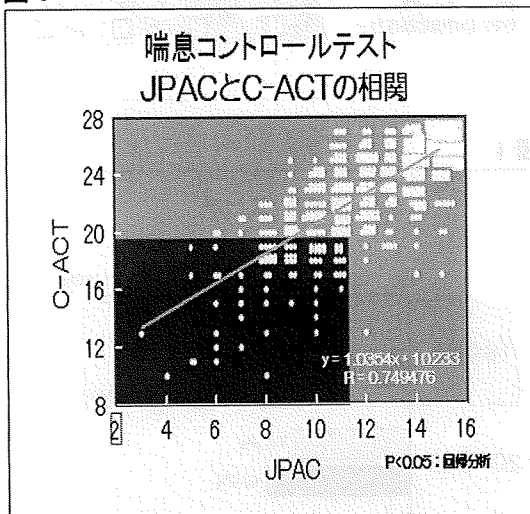


図 4

喘息コントロールテスト  
JPACとC-ACTの関連性 (3歳以下118例)

一致率59.4%		JPAC				合計
		11点以下	12~14点	15点	不明	
C-ACT	不明	2	7	2	2	13
	25点以上	3	11	9	0	23
	20~24点	23	16	1	2	42
	19点以下	35	2	1	2	40
合計		63	36	13	6	118

v) 呼気中の NO は健常児では年齢とともに上昇し (図 5)、喘息群と喘鳴群では、喘息児で有意に高値を示した。

vi) また、吸入性ステロイド (ICS) 使用群と非使用群では有意に eNO が ICS 使用群で低値を示した (図 6)。

vii) C-ACT、JPAC を医師のみならず看護師、薬剤師に利用してもらうために、喘息死ゼロに向けての第 2 回研修会を開催し、100 名の参加を得た。48 名よりアンケートを集計した。医師 9 名、看護師 9 名、薬剤師 14 名、保健師 14 名、その他 2 名である。39/46 が本研修について有用であったと回答した。

図 5

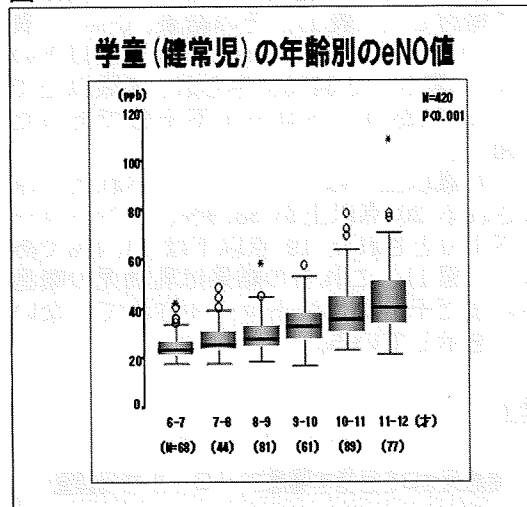
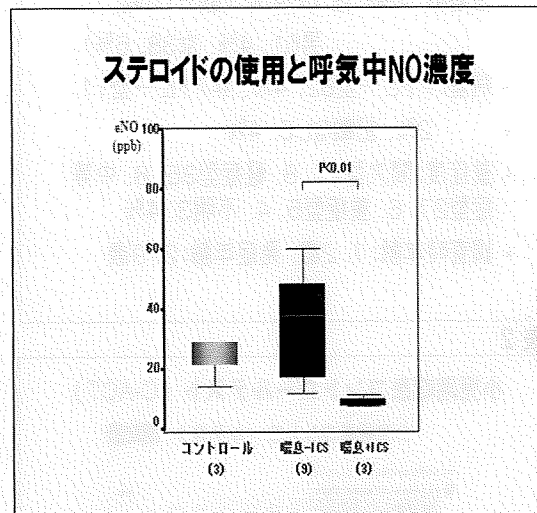


図 6



#### D. 考察

小児気管支喘息の重症度判定基準については JPGL2008 にも記載されており、それに沿った治療を行ないコントロールを維持してゆくことが重要である。そのためには容易に重症度やコントロールの判定ができることが望ましい。我々は C-ACT を検討し、それに加えて従来なかった 4 歳以下のものも必要と考え、それを作成し使用して、JPAC と比較を行った。その結果、4 歳以下では