

半数以上が十分にコントロールされていないことが判明した。このような傾向は諸外国でも同様であり、治療薬、治療方法の見直しの資料として重要であろう。また、ACTのような主観的パラメータと呼気 NO のような客観的パラメータの双方の経過観察が重要であると考えられた。また、小児の喘息死をさらに減少させるために、広く C-ACT や JPAC を普及させることが必要である。そのために、今回の研修会のように医師のみならず看護師、薬剤師、保健師等にも周知してゆくプロジェクトを継続していく必要がある。

E. 結論

喘息の重症度、コントロール判定のためのツール C-ACT、JPAC は臨床に有用であり、その結果により治療のステップアップ、ステップダウンを合理的に行えることがわかった。また実際の使用でも、その有用性が証明された。さらに従来、コントロールが不十分であった乳幼児用（4歳以下）の C-ACT も臨床の現場で使用可能であった。これらを研修会を通して説明し、コメディカルの方々の理解を得られることが重要であると考えられた。

今後これらのツールの結果をサイトカインの測定値から得られる結果との相関を検討することも必要となってくる。

また、C-ACT のようなパラメータはしばしば客観的指標のみでは正確性に問題が生じることがある。事実、ACT と肺機能の解離がみられるとの報告もある。それゆえ、今回検討した eNO はその客観的指標の 1 つとなることが判明した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tadaki H, Arakawa H, Mizuno T, Suzuki T, Takeyama K, Mochizuki H, Tokuyama K, Yokota S, Morikawa A. Double-stranded RNA and TGF- α promote MUC5AC induction in respiratory cells. *J Immunol.* 2009 Jan;182(1):293-300
- 2) 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、縣 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作の全国調査. *日本小児アレルギー学会誌*; 20 (1): 109-118, 2006
- 3) 南部 光彦、古庄 巻史、森川 昭廣、西間 三馨、ガイドライン 2005 作成委員. 小児

気管支喘息治療・管理に関する小児科医へのアンケート調査 2005. *日本小児アレルギー学会誌*; 20 (5): 505-512, 2006

- 4) 森川 昭廣、西間 三馨、西牟田 敏之. 本邦における小児気管支喘息患者の実態と問題点—喘息患者実態電話調査 (AIRJ) 2005 より. *日本小児アレルギー学会誌*; 23 (1): 113-122, 2009
- 5) 西牟田 敏之、佐藤 一樹、海老澤 元宏、藤澤 隆夫、水内 秀次、池田 政憲、小田 嶋 博、久田 直樹、熊本 俊則、西間 三馨、森川 昭廣. Japanese Pediatric Asthma Control Program (JPAC) と Childhood Asthma Control Test (C-ACT) との相関性と互換性に関する検討. *日本小児アレルギー学会誌*; 23 (1): 129-138, 2009
- 6) 西間 三馨、西牟田 敏之、森川 昭廣. 小児気管支喘息患者におけるサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤の加圧式定量噴霧式吸入器 (pMDI) による治療とサルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用療法との臨床的比較及び長期投与時の安全性の検討. *日本小児アレルギー学会誌*; 23 (1): 147-160, 2009
- 7) 小田嶋 博、松井 猛彦、赤坂 徹、赤澤 晃、池田 政憲、伊藤 節子、海老澤 元宏、坂本 龍雄、末廣 豊、西間 三馨、森川 昭廣、三河 春樹、鳥居 新平. 喘息重症度分布経年推移に関する多施設検討. *日本小児アレルギー学会誌*; 23 (3): 321-332, 2009

2. 学会発表

- 1) 森川昭廣、徳山研一、荒川浩一. 乳幼児気管支喘息における ACT と JPAC の検討. 第 46 回日本小児アレルギー学会, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

小児気管支喘息の早期診断・治療指針の改定と評価

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

研究要旨

JPGL2008 の早期診断・治療指針が小児一般診療の現場で妥当で有用かを検証するため、JPGL2008 の診断基準あるいは主治医判断で乳児喘息と診断され、3 歳時点で小児喘息と診断された 127 名を解析対象とし、乳児喘息と診断された時および追跡調査時の重症度と長期管理薬による治療との関係を解析した。JPGL の真の重症度分類に基づく推奨治療ステップ以上の治療を行っても、45%の患者に真の重症度の悪化を認めた。乳児喘息と診断した時点で吸入ステロイドが必要となることとアンダートリートメントであることが真の重症度悪化因子と考えられた。小児喘息の早期診断・治療には、他疾患のまぎれこみの可能性を念頭におき乳児喘息と診断するのみでなく、その重症度を的確に判断し、アンダートリートメントを避けることが重症化進展予防に重要と考えられた

A. 研究目的

小児喘息の早期診断・早期治療を行うためには、小児喘息患者の多くが最初に呼吸器症状を呈する乳児期において喘息の診断を適切に行うことが重要となる。一方、発症早期の喘息患者の全てが喘息専門医を受診するわけではなく、その大部分は一般小児科医を受診することになる。そのため、小児気管支喘息の早期診断のためには、一般小児科医にとっても有用な乳児喘息の診断基準とその治療法を確立することが重要となる。

本研究では 2008 年に改定された日本小児アレルギー学会の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL2008）での早期診断・治療指針が、小児一般診療の場で妥当で有用であるかを検証し、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。

B. 研究方法

「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」（大田班）におい

て JPGL2005 の診断基準あるいは主治医判断により乳児喘息と診断された児を登録し、その診断根拠と診断時点およびそれ以降の治療内容を追跡調査するため構築したデータベースを用いた。

具体的には、一般小児科診療の現場で JPGL の乳児喘息の診断基準あるいは主治医判断により乳児喘息と診断された 2 歳未満の患者のうち 2008 年 3 月までに、3 歳時の追跡調査が可能であり、他疾患と診断された者を除き、小児喘息と診断あるいは乳児喘息が寛解したと判定された 127 名を解析対象とした。乳児喘息と診断された時点での重症度と、追跡調査時点での真の重症度および見かけの重症度と、長期管理薬による治療内容との関係を解析した。

（倫理面への配慮）

調査登録は、福井大学および研究協力施設の IRB や倫理委員会の承認を得た上で、研究目的・方法を患者保護者に説明し、同意を文書にて得た上で個人情報保護に十分留意して実施した。

C. 研究結果

2008年3月末までに155名(男児113名、女児42名)の乳児喘息患者の登録を行い、データベースを構築し、2009年3月末までに3歳時点での臨床症状と治療内容の再調査を144名(男児105名、女児39名)(初回登録患者の93%)で完了した。再調査不能事由は3歳に達していないもの5名、転居などのため再調査不能6名であり、全例JPGL及び主治医判断の両方で乳児喘息と診断されていた。

JPGL2005からJPGL2008への改訂における乳児喘息診断に関する変更点は、「ただし、繰り返す呼気性喘鳴を3エピソードが乳児喘息の治療の開始に必須ということではない」との文言の追加により、喘鳴のエピソード数による縛りが外れたことにある。データベースに登録した患者のうち、主治医の判断で乳児喘息と診断されるがJPGL2005の診断基準を満たさないとされた理由は全例、エピソード回数が満たさないことであった。そのため、データベース登録患者の全例がJPGL2008の診断基準では乳児喘息と診断されることになる。

3歳時点で喘息と診断された児は104名(72.2%)で、診断されなかった児は40名(27.8%)だった。喘息と診断されない理由は、喘息が寛解したもの22名、乳児喘息ではなく他疾患であったと最終的に判断されたもの17名(気管支炎10名、喘息性気管支炎3名、細気管支炎2名、肺炎1名、ウイルス感染症1名)12%だった。

他疾患と最終的に診断された児の登録時の重症度評価は、間歇型8名、軽症7名、中等症0名、重症2名であり、このうち11名が長期管理薬による治療(吸入ステロイド1名、ロイコトリエン拮抗薬8名、DSCG6名)を受けていた。

追跡調査時で乳児喘息が寛解と判定されたものは、127名中22名17.3%で、見かけ上の喘息重症度が間歇型とされた84名66.1%を除いた21名16.6%は軽症持続型以上の重症度となり、コントロール不十分と判定された。また、9名は見かけの重症度

が登録時点の重症度より悪化していた。

表1 診断時の喘息重症度と追跡調査時の見かけ上の重症度との関係

	寛解	追跡調査時の見かけの重症度				合計	
		間歇型	軽症持続	中等症持続	重症持続		
診断時重症度	間歇型	9 (18.0)	33 (66.0)	6 (12.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	50 (100.0)
	軽症持続	9 (19.1)	30 (63.8)	7 (14.9)	1 (2.1)	0 (0.0)	47 (100.0)
	中等症持続	3 (15.0)	15 (75.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (100.0)
	重症持続	1 (10.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
合計	22 (17.3)	84 (66.1)	18 (14.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	127 (100.0)	

追跡調査時点の治療を加味した真の重症度と、登録時点での重症度との関係を検討すると127名中40名31.5%の患者は真の重症度が軽症化しているが、34名26.8%の患者は重症度の変化がなく、53名41.7%の患者では真の重症度が悪化していた。

表2 診断時の喘息重症度と追跡調査時の真の重症度との関係

	寛解	追跡調査時の真の重症度				合計	
		間歇型	軽症持続	中等症持続	重症持続		
診断時重症度	間歇型	9 (18.0)	5 (10.0)	20 (40.0)	9 (18.0)	7 (14.0)	50 (100.0)
	軽症持続	9 (19.1)	3 (6.4)	20 (42.6)	11 (23.4)	4 (8.5)	47 (100.0)
	中等症持続	3 (15.0)	1 (5.0)	6 (30.0)	8 (40.0)	2 (10.0)	20 (100.0)
	重症持続	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	10 (100.0)
合計	22 (17.3)	84 (7.1)	18 (39.4)	2 (25.2)	1 (11.0)	127 (100.0)	

経過中の真の重症度の変化と登録時点での長期管理薬の使用状況との関係を見ると、診断登録時の重症度に対してJPGL2008で推奨されている治療ステップ内容と比較して同等かそれ以上の治療ステップで治療を開始されていたのは127名中109名であり、アンダートリートメントであったのは18名14%であった。しかし、推奨ステップ以上の治療で開始されていた患者の

うち 50 名 (45.9%) は、登録時の重症度より真の重症度の悪化を認めた。

表 3 経過中の重症度変化と登録時点での長期管理薬の使用状況

		登録時の長期管理薬使用状況		合計
		ガイドライン推奨 ステップより下	ガイドライン推奨 ステップ以上	
重症度 の 変化	改善	10 (55.6)	30 (27.5)	40
	不変	5 (27.8)	29 (26.6)	34
	悪化	3 (16.7)	50 (45.9)	53
	合計	18 (100.0)	109 (100.0)	127

一方、追跡調査時点の長期管理薬の使用状況を JPGL2008 で推奨されている治療ステップと比較するとアンダートリートメントであったのは 23 名 18% であった。真の重症度に応じた治療ステップより以上の長期管理薬投与を受けていた 104 名のうち 35 名 (33.7%)、アンダートリートメントであった 23 名中 18 名 (78.3%) は、真の重症度が、登録時点より悪化していた。

真の重症度悪化に寄与する因子を同定するためロジスティック解析を行なった結果、登録時にすでに吸入ステロイドを使用しなければならない患者であることや、アンダートリートメントであることが関与していることが示唆された。

表 4 経過中の重症度変化と再調査時点での長期管理薬の使用状況

		再調査時の長期管理薬使用状況		合計
		ガイドライン推奨 ステップより下	ガイドライン推奨 ステップ以上	
重症度 の 変化	改善	3 (13.0)	37 (35.6)	40
	不変	2 (8.7)	32 (30.8)	34
	悪化	18 (78.3)	35 (33.7)	53
	合計	23 (100.0)	104 (100.0)	127

D. 考察

JPGL2005 から JPGL2008 への改訂により、乳児喘息の診断基準として、「喘鳴のエピソードが 3 回以上」の項目のみが過大評価されて治療開始が遅れる危険は回避されるようになったと考えられる。しかし、他の疾患が紛れ込む可能性は依然残されており、今回の結果でも約 12% は他疾患であったとされている。他疾患であったとされた患者の中で、乳児に対する長期投与の安全性が問題となる吸入ステロイド薬による治療を受けていたものは 1 名だけであった。

乳児喘息患者に JPGL の治療を加味した真の重症度分類に基づく推奨治療ステップ以上の治療を行ったとしても、34~45% の患者では経過とともに真の重症度は悪化していると判定された。重症度が悪化した患者において、追跡期間全てを通して真の重症度に応じた治療が継続できていたかは不明であるが、一部の患者においては現在の JPGL の長期管理法では、喘息を完全にコントロールし、軽快させることは困難であると考えられた。

喘息の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だけでなく、重症度の的確な評価が必要で、重症度に応じた治療ステップが重要と考えられた。また、従来から重症患者ほど寛解しにくいとされているように、診断早期から吸入ステロイドが適応となる重症度の高い患者は経過と共に増悪しやすいハイリスク児と考えられた。

E. 結論

小児喘息の早期診断・治療には、他疾患のまぎれこみの可能性を念頭におき乳児喘息と診断するのみでなく、その重症度を的確に判断し、アンダートリートメントを避けることが重症化進展予防に重要と考えられた。また、JPGL で推奨される治療を行っても、重症化が進展する可能性が残されており、治療法の更なる検討が必要と考

えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2008. Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akazawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. *Pediatr. Int* (in press)
- 2) Yamada A, Ohshima Y, Yasutomi M, Ogura K, Tokuriki S, Naiki H, Mayumi M. Antigen-primed splenic CD8+ T cells impede the development of oral antigen-induced allergic diarrhea. *J Allergy Clin Immunol* 123:888-94 (2009)
- 3) 早産児の慢性肺疾患における酸化ストレスの病態学的意義についての検討: CO-Hb と Met-Hb を指標として. 徳力周子, 塚原宏一, 巨田尚子, 田村知史, 小倉一将, 川谷正男, 畑郁江, 眞弓光文. *小児科臨床* 62:925- 930 (2009)
- 4) 大嶋勇成 小児アレルギー 喘息、湿疹、ポリシーが必要だ. *内科* 103:577-582(2009)
- 5) 大嶋勇成 衛生仮説 2009 小児科診療 72:1219-1224 (2009)
- 6) 安富素子、大嶋勇成、眞弓光文 内分泌攪乱物質とアレルギー臨床免疫・アレルギー科 53:69-73 (2010)

ギー科 53:69-73 (2010)

- 7) 大嶋勇成 食物アレルギーと腸管免疫小児科診療 (in press)
- 8) 大嶋勇成 食物アレルギーの治癒機転アレルギー・免疫 (in press)

2. 学会発表

- 1) 大嶋勇成 シンポジウム IgE を介した即時型反応の意義 再考 調節性 T 細胞と即時型反応 第 46 回日本小児アレルギー学会 2009. 12. 5, 6 福岡
- 2) 大嶋勇成、眞弓光文、安富素子、住本真一、福井徹哉、清益功浩、桶垣泰伸、南部光彦、谷口義弘 ミニシンポジウム 小児気管支喘息の病態と治療 JPGL の乳児喘息の診断基準の妥当性と問題点の検証 (第 2 報) 第 20 回日本アレルギー学会 春季臨床大会 2009. 6. 4-6 岐阜
- 3) 大嶋勇成、安富素子、白崎仁幸子、小倉一将、眞弓光文 ミニシンポジウム 気道上皮細胞/線維芽細胞/血管内皮細胞とアレルギー病態 1 IL-17/IL-17F が線維細胞機能におよぼす影響第 59 回日本アレルギー学会 秋季学術大会 2009. 10. 29-31 秋田
- 4) 中村利美、足立雄一、村上功啓、大嶋勇成、谷内江昭宏、眞弓光文 PASS (Pediatric Asthma Support System) の導入によるガイドラインに沿った小児の喘息治療の推進 第 46 回日本小児アレルギー学会 2009. 12. 5, 6 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

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 岐阜大学医学部附属病院小児科 講師

研究要旨

アレルギー疾患での、予後改善を目指した治療戦略の確立として、(1) 小児気管支喘息における早期治療の指針をガイドライン最新版(J PGL 2008)にもとづき見直すこと、および、実際に早期治療介入して評価すること、(2) 気管支喘息の早期診断用等(発症、重症化等)の遺伝子検索キットを作成することおよび、それを評価して、発症および重症化予知遺伝リスク診断法を確立することを目的とした。その結果、平成21年度では、(1) 小児気管支喘息における早期治療の指針をJ PGL 2008にもとづいて見直した。さらに(2) 気管支喘息の早期診断用等(発症、重症化)の遺伝子検索キットとして遺伝子多型・変異をパネル化した。

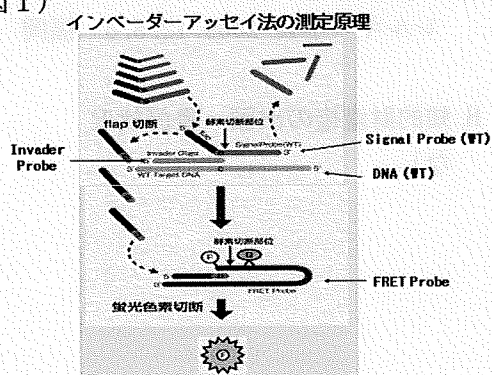
A. 研究目的

アレルギー疾患での、予後改善を目指した治療戦略の確立として、(1) 小児気管支喘息における早期治療の指針をガイドライン最新版(J PGL 2008)にもとづき見直すこと、および、実際に早期治療介入して評価すること、(2) 気管支喘息の早期診断用等(発症、重症化)の遺伝子検索キットを作成することおよび、それを評価して、発症および重症化予知遺伝リスク診断法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 小児気管支喘息における早期治療の指針をJ PGL 2008にもとづいて見直した。(2) 気管支喘息の早期診断用等(発症、重症化)の遺伝子検索キットは、短時間で結果を得ることが可能なインベーターアッセイ法(図1)を用いて候補となる遺伝子多型をパネル化した。

(図1)



(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. 研究結果

(1) 小児気管支喘息における早期治療の指針を見直した。(図2, 3, 4) (2) 気管支喘息の早期診断用等(発症、重症化)の遺伝子検索キットの遺伝子多型・変異の項目を自験を中心に文献も加えて十分に検討しパネル化した。(図5) それらは発症予測としては IL-12B C3757T、IL-12B C16078T、IL-18 C-133G、IL-12R β 1 M365T(T/C)、IL-12R β 2 R313G(A/G)、IL-12R β 2 H720R(A/G)、IFN- γ R1 L467P(A/G)、IL-13 R110Q(G2044A)、IL-4R α V50I(G/A)、TGF- β 1 C-509T、TARC C-431T、UGRP1 G-122A、MIF G-173C、Fc ϵ R1 β T-109C、LTC4S A-444C、LTC4S E4K(G/A)である。このうちさらに重症化予測としては IL-18 C-133G、IL-12R β 1 M365T(T/C)、IFN- γ R1 L467P(A/G)、IL-13 R110Q(G2044A)、TGF- β 1 C-509T、TARC C-431T、UGRP1 G-122A、MIF G-173C、Fc ϵ R1 β T-109Cである

(図 2)

小児気管支喘息の早期治療指針(改訂2009年12月22日)

小児の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2008に準じるが、幾つかの個別のマー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 表1に基づく
(2)長期管理の薬物療法
 幼児2~5歳:表2. 年長児6~15歳:表3. 乳児:表4

(図 4)

【参考】
EBM:①Bisgaard H.et al: Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. NEJM 354, 1998, 2006. 吸入ステロイドは効めない。
②Weinberger M. Montelukast for viral respiratory infection-induced exacerbations of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 172,783, 2005. ウイルス感染のとき抗LTがよい。
③Iikura Y.et al: Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. Ann Allergy 68, 233, 1992. ケトフェンがよい。
④Novembre E.et al:Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 114,851, 2004. 舌下免疫療法、今後。
⑤その他。

(図 3)

B.個別マーカー
(1)wheezeのエピソードが 3 回 以上ある場合(RSウイルス関与であっても、なくても)抗アレルギー薬を開始する。期間は1週間とし、その後定期的に評価する。(EBM参考)ただし 3回以上 にはこだわらない。
(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】(GPで出来るマーカー)
○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(一度でも)
○喀痰内の好酸球数、クレオラ体の証明(可能な場合)
○さらに
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

(図 5)

気管支喘息発症予測パネルと重症予測パネル(2009)

		発症予測	より重症予測
IL-12B	C 3757 T	0	0
IL-12B	C 16078 T	0	0
IL-18	C -133 G	0	0
IL-12Rβ1	M 365 T (T/C)	0	0
IL-12Rβ2	R 313 G (A/G)	0	0
IL-12Rβ2	H 720 R (A/G)	0	0
IFN-γR1	L 467 P (A/G)	0	0
IL-13	R 110 Q (G 2044 A)	0	0
IL-4R α V 50 I (G/A)	0	0	0
TGF-β1	C -509 T	0	0
TARC	C -431 T	0	0
UGRP1	G -122 A	0	0
MIF	G -173 C	0	0
FceR1β	T -109 C	0	0
LTC4S	A -444 C	0	0
LTC4S	E 4 K (G/A)	0	0

(自検と文献に基づいた)

D. 考察 と E. 結論

平成 2 1 年度では、(1)小児気管支喘息における早期治療の指針を J P G L 2 0 0 8 にもとづいて見直した。さらに(2)気管支喘息の早期診断用等(発症、重症化)の遺伝子検索キットとして遺伝子多型・変異をパネル化した。次年度からは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。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, Kondo N : Age-Related changes of Transforming Growth Factor β1 in Japanese children. Allergol Int 58, 97-102 (2009)
- 2)Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akazawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T,

Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S : Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int*, in press (2009)

2.学会発表

- 1) 森本将敬、松井永子、川本典生、櫻井里美、金子英雄、深尾敏幸、岩砂眞一、白本誠、笠原貴美子、近藤直実：「TGF- β 1と年齢・喘息発症との関連性についての検討」. 日本アレルギー学会春季臨床大会（第21回）（2009年6月4-6, 岐阜）

- 2) 近藤直実：会長講演：「アレルギーの患者と地球に優しい医療とその開発」. 日本アレルギー学会春季臨床大会（第21回）（2009年6月5日, 岐阜）

- 3) 近藤直実：シンポジウム2：「乳幼児アトピー性皮膚炎の悪化因子と予防」. 日本小児皮膚科学会学術大会（第33回）（2009年7月4日, 幕張）

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

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

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター
研究協力者 佐藤 さくら 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター
小俣 貴嗣 国立病院機構 相模原病院 小児科

研究要旨

【目的】食物アレルギー(FA)患者から気管支喘息(BA)を発症する危険因子を明らかにするとともに進展予防法の確立を目的に前方視的に検討を行っている。

【方法】2006年10月以降1歳未満のFA児でBA未発症な患者を対象に、1)アレルギー病歴・検査所見および遺伝子多型、2)定期的な自宅のダニ、動物抗原量の測定、3)上気道感染症の罹患回数とウイルス(Rhino virus (RV)、RSV)感染の検査を行っている。

【結果】2010年2月までの登録患者93名のうち17名が追跡中止となり現在76名を追跡中である。初診時の平均年齢は6.0カ月で、現在の平均年齢は3.0歳である。現在までにBA発症は12名、喘鳴を認めた症例は6名であった。現在2歳半を過ぎている49名(BA発症12名、喘鳴(+)6名、喘鳴(-)31名)についてFAの臨床経過を比較すると、FAの耐性獲得状況は各群で差がなかったが、末梢血好酸球数はBA発症例で高値を持続していた。室内塵のダニ抗原量は、BA発症例と喘鳴(-)例で比較するとDer 1量21.5 ($\mu\text{g/g dust}$)に対して6.3で、その結果BA発症例では早期にダニ抗原に感作されていた。呼吸器ウイルス検査ではRV陽性率48.9%、RSV陽性率2.1%でRVの感染を多く認めたが、RV陽性率は各群で有意な差は認めなかった。

【結論】FA/AD患者は、末梢血の好酸球高値が持続し、室内ダニ抗原の暴露量が多く、早期にダニ抗原に感作されるとBA発症しやすい可能性が示唆された。これから更に継続して追跡しBA発症例が増えるとより明確な結果が得られると思われる。

A. 研究目的

食物アレルギー(FA)患者からの気管支喘息(BA)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。

B. 研究方法

2006年10月より1歳未満で当科を受診したFA児で、BA未発症な患者を対象にし、1)アレルギー病歴の記録(食物除去状況、アトピー性皮膚炎重症度、血液検査結果)、2)定期的な自宅のダニ、動物抗原量の測定、3)上気道感染症の罹患回数とウイルス(Rhino virus RV)、RSV)感染の検査を行

う。研究協力の同意状況により、I群は1)、2)、3)について、II群は1)、2)について経年的にデータを集積する。また遺伝子多型の解析は他のFA児を含めて行う予定である。

C. 研究結果

2010年2月までの登録患者数は計93名で、うち17名は追跡中止となり計76名(男:52名、女:24、I群:44名、II群:32名)を追跡中である。初診時の平均月齢は6.0カ月、平均好酸球数は $1243.0/\mu\text{l}$ 、平均血清総IgE値は271.1IU/L、FAの原因食物は鶏卵、乳製品、小麦、大豆の順に多く、

平均原因食物数は 2.5 品目、原因食物数が 2 品目以上は 52 名 (68.4%) であった。現在の平均年齢は 3.0 歳で、現在までに BA 発症は 12 名、喘鳴を認めた症例は 6 名、BA 発症の平均年齢は 2.4 歳であった。

現在 2 歳半を過ぎている 49 名 (BA 発症 12 名、喘鳴 (+) 6 名、喘鳴 (-) 31 名) について FA の臨床経過を経年的に比較した。年齢とともに平均原因食物数は減少し FA は耐性獲得されていたが、各群に有意差は認められなかった (図 1)。一方、平均末梢血好酸球数 (counts/ μ l) は BA 発症例 vs. 喘鳴 (-) 例で初診時 1468.5 vs. 1288.3、1 歳時 744.4 vs. 331.9、1 歳半時 768.9 vs. 247.3、2 歳時 704.7 vs. 301.3、2 歳半時 500.1 vs. 300.2 で、BA 発症例は好酸球の高値が有意に持続していた (図 2)。ダニ抗原への感作は 2 歳半までに 31/49 名 (63.2%) が感作され、ダニ特異的 IgE 抗体価 (Ua/ml) は、BA 発症例 vs. 喘鳴 (-) 例で初診時 0.48 vs. 0.47、1 歳時 15.2 vs. 1.43、1 歳半時 19.6 vs. 4.3、2 歳時 24.1 vs. 11.3、2 歳半時 77.2 vs. 29.0 で、BA 発症例は早期に強くダニ抗原に感作されていた (図 3)。室内の Der 1 量 (μ g/g dust) は BA 発症例 vs. 喘鳴 (-) 例で 21.5 vs. 6.3 で、BA 発症例では Der 1 量が高値であった (図 4)。

呼吸器ウイルス検査は、平均観察期間 23.4 \pm 11.8 ヶ月の間に、検査に同意をいただいた 44 名 (BA 発症 10 名、喘鳴 (+) 6 名、喘鳴 (-) 28 名) のうち 36 名が受診し、RSV 陽性: 6/282 件 (2.1%)、RV 陽性: 138/282 件 (48.9%) で、上気道感染症の原因ウイルスは RV が顕著に多く RSV はすくなくかった。しかし各群の RV 陽性率に有意な差は認めなかった。

D. 考察, E. 結論

これまでの検討から、FA/AD 患者は、末梢血の好酸球高値が持続し、室内ダニ抗原の暴露量が多く、早期にダニ抗原に感作されると BA を発症しやすい可能性が示唆された。また BA 発症までの呼吸器ウイルス感染症では RSV は関与せず、RV が圧倒的で

図2 末梢血好酸球数の経時的変化

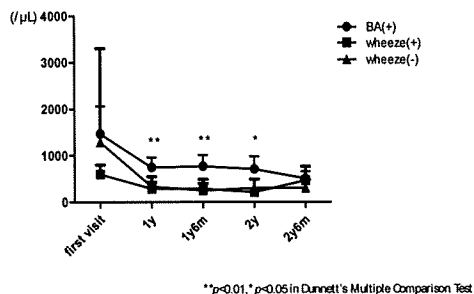


図3 ダニ抗原特異的IgE値の経時的変化

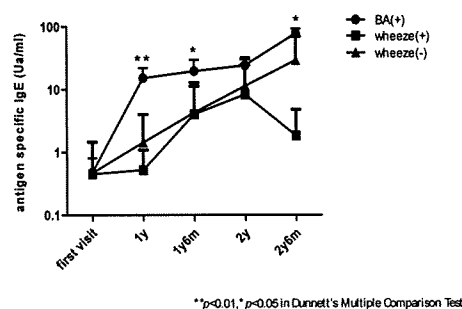
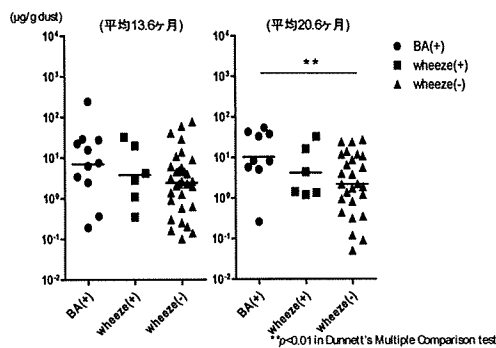


図4 BA発症とダニ抗原の暴露 -室内塵-



あることが明らかとなった。来年度以降、BA 発症の好発年齢となる追跡症例は増加しており、今回の検討結果について症例数を増やして確認できると考えられる。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y Hitomi, M Ebisawa, M Tomikawa, T Imai, T Komata, T Hirota, M Harada, M Sakashita, Y Suzuki, N Shimojo, Y Kohno, K Fujita, A Miyatake, S Doi, T Enomoto,

- M Taniguchi, N Higashi, Y Nakamura and M Tamari : Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124(4) 779-785, 2009
- 2) Motohiro Ebisawa : Management of Food Allergy in Japan "Food Allergy Management Guideline 2008 (Revision from 2005)" and "Guidelines for the Treatment of Allergic Diseases in Schools". *Allergology International* 58(4) 475-483, 2009
- 3) Takatsugu Komata, Lars Söderström, Magnus P. Borres, Hiroshi Tachimoto, Motohiro Ebisawa : Usefulness of Wheat and Soybean Specific IgE Antibody Titers for the Diagnosis of Food Allergy. *Allergology International* 58(4) 599-603, 2009
- 4) M Harada, T Hirota, A I Jodo, S Doi, M Kameda, K Fujita, A Miyatake, T Enomoto, E Noguchi, S Yoshihara, M Ebisawa, H Saito, K Matsumoto, Y Nakamura, S F Ziegler, and M Tamari : Functional analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 40(3) 368-74, 2009
- 5) Motohiro Ebisawa : How to Cope with Allergic Diseases at Schools in Japan From the standpoint of a pediatric allergist. *Japan Medical Association Journal* 52(3) 164-167, 2009
- 6) 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏 : ブラインド法乾燥食品粉末食物負荷試験に関する検討(第1報) —非加熱全卵・卵黄負荷試験—. *アレルギー* 58(5) 524-536, 2009
- 7) 小俣貴嗣, 宿谷明紀, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏 : ブラインド法乾燥食品粉末食物負荷試験に関する検討(第2報) —牛乳負荷試験—. *アレルギー* 58(7) 779-789, 2009
2. 学会発表
- 1) Ebisawa M., Soderstrom L., Ito K., Shibata R., Sato S., Tanaka A., Borres M., Morita E. : Omega-5-gliadin allergen-specific IgE antibodies in the diagnosis of wheat allergy. XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Warszawa, Poland, 2009年6月
- 2) M Ebisawa, N Hayashi, C Sugizaki, N Yanagida, T Imai : Management of hen's egg allergy in consideration of quality of life. World Allergy Congress 2009, Buenos Aires, Argentina, 2009年12月
- 3) Motohiro Ebisawa, Chizuko Sugizaki : Prevalence of allergic diseases during first 7 years of life in Japan. 2010 AAAAI Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, 2010年3月
- 4) 小俣貴嗣 黒坂了正 柳田紀之 井口正道 佐藤さくら 今井孝成 富川盛光 宿谷明紀 海老澤元宏 : 食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎における早期診断の重要性(第2報). 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜市, 2009年6月
- 5) 小俣貴嗣, 海老澤元宏 : 2. アレルギー疾患重症化の要因と対策 食物アレルギー. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009年10月
- 6) 佐藤さくら 柳田紀之 今井孝成 宇都宮朋宏 杉崎千鶴子 長谷川実穂 林典子 海老澤元宏 : 1. 食物アレルギーへの急速経口減感作療法的作用機序の検討. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009年10月
- 7) Takatsugu Komata, Motohiro Ebisawa : 2. The Predictive Relationship Between Food-specific Serum IgE and Challenge Outcomes in Food Allergy to Egg, Milk, Wheat and Soybean. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田市, 2009年10月

ギー学会秋季学術大会，秋田市，2009年
10月

- 8) 小俣貴嗣，宇都宮朋宏，柳田紀之，井口
正道，佐藤さくら，今井孝成，富川盛光，
宿谷明紀，海老澤元宏：38. 食物アレルギー
の関与する乳児アトピー性皮膚炎にお
ける早期対応の効果. 第46回日本小児ア
レルギー学会，福岡市，2009年12月
- 9) 佐藤さくら，小俣貴嗣，杉崎千鶴子，井
口正道，今井孝成，富川盛光，田知本寛，
斎藤明美，安枝浩，海老澤元宏：115. ア
レルギーマーチの進展因子と予防に関す
る研究（第2報）. 第46回日本小児アレ
ルギー学会，福岡市，2009年12月

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-

研究分担者 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 教授
研究協力者 相原道子 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
井上雄介 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

研究要旨 アトピー性皮膚炎(AD)患者では IgE が上昇しない intrinsic 型が約 20%に存在する。その機序のひとつとして、皮膚における IL-18 の関与が示唆されている。AD 皮膚では、健常人と比較して高頻度に黄色ブドウ球菌が定着することが知られており、マウスでは皮膚ケラチノサイトの IL-18 産生が黄色ブドウ球菌のプロテアーゼ A により亢進することが報告されている。そこで、AD 患者の角層中 IL-18 量を経時的に測定し、治療効果と IL-18 量の変化との関連を検討した。さらに、AD 患者の皮表に定着している黄色ブドウ球菌数と角層中 IL-18 量との関係をみた。その結果、AD 患者の角層中 IL-18 値は高値であり、その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 と相関し、治療により有意に低下した。皮表の黄色ブドウ球菌定着率は AD 患者において健常人より有意に高く、角層内 IL-18 値は黄色ブドウ球菌の定着を認めた群では認めない群より有意に高かった。これは血清総 IgE 値が低い群において特に顕著であった。以上より、AD 患者では乾燥皮膚に黄色ブドウ球菌の定着をきたし、その結果表皮ケラチノサイトの IL-18 産生亢進とそれに引き続く炎症反応の持続がもたらされると推察された。スキンケアによる皮膚の乾燥の改善とステロイド薬の外用は、黄色ブドウ球菌の減少と IL-18 産生の抑制を介して intrinsic 型の AD を改善すると考えられた。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎 (AD) はダニなどの外来抗原に対して IgE 産生が亢進する extrinsic 型が多くを占める。一方、IgE が低値の intrinsic 型が約 20%に存在し、その機序のひとつとして IL-18 の関与が示唆されている。また、AD 患者の皮表には抗菌物質産生低下や皮膚バリア機能障害などにより黄色ブドウ球菌の定着が高頻度にみられる。皮表に定着した黄色ブドウ球菌は外毒素を産生することにより AD の悪化をもたらすことが知られている。さらに、黄色ブドウ球菌の産生するプロテイン A はマウスの皮膚における IL-18 の産生を亢進することが報告されている。そこで、AD 患者における皮表の黄色ブドウ球菌の定着と表皮ケラチノサイトの IL-18 産生がどのように関連するのかを解明することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象：横浜市立大学皮膚科を受診した AD 患者 61 名および健常人コントロール 40 名で、いずれも本研究に文章で同意を得られたものとした。
2. AD の重症度およびかゆみの評価と治療効果の評価：治療前、治療開始 8 週間後に皮疹およびかゆみの評価と角層の採取を行った。角層採取部の皮膚は紅斑、丘疹、落屑/乾燥、びらん/痂皮、苔癬化についてそれぞれ 0-4 段階で評価した。全身皮膚については SCORAD を用いて評価した。皮膚のバリア機能障害については、機器により経表皮水分蒸散量 (TEWL) を測定した。全身の痒みはかゆみスコアと visual analogue scale (VAS) を用いて評価した。なお、治療は抗ヒスタミン薬の内服、strong class までのステロイド外用薬および白色ワセリンなどの保湿剤の外用を行った。ステロイド薬の

内服や免疫抑制薬の内服・外用は行わなかった。皮疹の評価時に TARC、血清総 IgE 値、末梢血好酸球数、血清 LDH を測定した。

3. 角層の採取および IL-18 の定量：治療の前後で前腕屈側および腹部の皮膚にセロハンテープ(3M)を貼布し、角層を採取した。IL-18 は角層から蛋白質を抽出し、市販の ELISA キットを用いて測定した。同時に角層中の蛋白質の定量を行い、IL-18 量を角層蛋白質量で割った値で表した。同時に血清 IL-18 値を同じ ELISA キットで測定した。

4. 皮表の黄色ブドウ球菌量の測定

皮表の黄色ブドウ球菌をスタンプ法により採取し、黄色ブドウ球菌用培地で培養して CFU をカウントすることにより、一定面積におけるブドウ球菌数を測定した。

なお、本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を受けたものである。

C. 研究結果

1) 患者および健常人コントロール：AD 患者 62 名（男性 35 名；6～71 歳、平均 31.5 歳、女性 27 名；8～59 歳、平均 33.3 歳）、健常人 25 名（男性 10 名；24～43 歳、平均 33.0 歳、女性 15 例；24～37 歳、平均 29.3 歳）であった。AD 患者の全身重症度は SCORAD 47.8 ± 21.9 、血清 IgE 値 11273 ± 209 U/ml、末梢血好酸球数 $738.3 \pm 633.8/\mu\text{L}$ 、血清 TARC 値 5166.3 ± 12727.4 pg/ml であった。

2) 角層中 IL-18 値：AD 患者の角層における IL-18 値は肘窩 (2.91 ± 3.65 pg/ μg)、腹部 (3.57 ± 6.64 pg/ μg) で、健常人の同部分の値 肘窩（検出感度以下）、腹部（検出感度以下）より有意に高値であることが示された ($p < 0.01$, Mann-Whitney U test) (図 1)。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 と相関した。なお、AD 患者の血清 IL-18 値は 179.2 ± 98.9 pg/ml であった。

3) 角層内 IL-18 値の治療前後における変化：治療による皮膚炎の軽快とともに角層 IL-18 値は治療開始時の肘窩 (2.91 ± 3.65 pg/ μg)、腹部 (3.57 ± 6.64 pg/ μg) から 8 週間後には肘窩 (1.41 ± 2.92 pg/ μg)、腹部 (2.67 ± 5.64 pg/ μg) と有意に低下した ($p < 0.01$)。

4) 皮表の黄色ブドウ球菌定着と角層内

IL-18 値：皮表の黄色ブドウ球菌定着率は AD 患者において健常人より有意に高かった。角層内 IL-18 値は黄色ブドウ球菌の定着を認めた群では肘窩 (3.24 ± 3.74 pg/ μg)、腹部 (4.67 ± 7.46 pg/ μg) で認めなかった群の肘窩 (1.57 ± 3.03 pg/ μg)、腹部 (0.54 ± 0.81 pg/ μg) より有意に高かった (図 2)。これは血清総 IgE 値が低い群において特に顕著であった。特定の臨床型に IL-18 が高い傾向はみられなかった。

D. 考察

AD 患者の末梢血単核球は黄色ブドウ球菌の産生する外毒素の一つである SEA の刺激によって IL-18 を産生することが報告されている (Orfali RL et al, Exp Dermatol, 2009)。今回の結果では角層内 IL-18 値は血清 IL-18 値と相関しており、AD 患者における IL-18 の産生細胞としてケラチノサイトが重要であることが示された。角層内 IL-18 値は皮疹の重症度や、重症度と相関する TARC や好酸球、LDH などのパラメーターおよび TEWL と相関した。また、黄色ブドウ球菌の定着率は AD 患者で高く、定着している群、特に血清総 IgE 値が低い群において角層内 IL-18 値が有意に高かった。これらは、皮膚のバリア機能障害や抗菌物質産生低下などにより AD 患者の皮表に黄色ブドウ球菌が定着しやすいことを示し、その産生するプロテイン A などによりケラチノサイトの IL-18 産生が亢進すると推察される。IL-18 は IL-13, や IFN γ , IL-3 などのサイトカインの産生を亢進すると考えられることから、これらにより皮膚炎の悪化や持続、好酸球増加などをきたすと考えられる。また、皮膚の IL-18 値と血清総 IgE 値が相関したことは、IL-18 により産生が亢進した IL-13 による IgE 産生促進の機序が関与すると可能性が示唆された。以上より、AD の慢性病変形成に黄色ブドウ球菌の定着とそれによるケラチノサイトの IL-18 産生亢進が関与していることが推察された (図 3)。

E. 結論

AD 患者では乾燥皮膚に黄色ブドウ球菌の定着をきたし、その結果表皮ケラチノサイトの IL-18 産生亢進とそれに引き続く炎症反応の持続がもたらされると推察された。

スキンケアによる皮膚の乾燥の改善とステロイド薬の外用は、黄色ブドウ球菌の減少と IL-18 産生の抑制を介して intrinsic 型の AD を改善すると考えられた。

F. 健康被害状況

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

原著

1. Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Kambara T, Ikezawa Z: Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, 53(1):48-54, 2009, 1.
2. Yamane Y, Moriyama K, Yasuda C, Miyata S, Aihara M, Ikezawa Z, Miyazaki K.: New Horny Layer Marker Proteins for Evaluating Skin. *Int Arch Allergy Immunol*, 150:89-101, 2009, 4.

総説

3. 池澤善郎：アトピー性皮膚炎の痒みとその治療の将来. Q&A でわかるアレルギー疾患, 5:7-18, 2009, 4.
4. 池澤善郎：アトピー性皮膚炎は治療を早く始めれば予後は良いのでしょうか?. Q&A でわかるアレルギー疾患 2, 5:200-202, 2009, 7.
5. 池澤善郎, 井上雄介, 相原道子, 田中貴美代, 田中良知, 蒲原 毅: アトピー性皮膚炎の発症・悪化における皮膚バリアー障害の役割とその治療. *日本小児科学会雑誌*, 28: 41-46, 2009, 11.
6. 桐野実緒, 池澤善郎: アトピー性皮膚炎のスキンケア. *小児科*, 50:433-439, 2009, 4.

2) 学会発表

1. Ikezawa Z: Recent trends in food allergy (Symposium). The 17th International Contact Dermatitis Symposium, The 10th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium, Kyoto, 2009, 11.
2. Inoue Y, Aihara M, Harada I, Komori J, Kirino M, Nagashima Y, Ikezawa Z:

Quantitative analysis of interleukin-18 in horny layer of atopic dermatitis patients in association with *Staphylococcus aureus* colonization. The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009, 12.

3. Kou K, Nakamura F, Aihara M, Kanbara T, Chin K, Nagashima Y, Goshima Y, Ikezawa Z: Decreased expression of semaphorin3A in the lesional skin of psoriasis with itch. 5th international workshop for the study of itch, Tokyo, 2009, 10.
4. 池澤善郎, 井上雄介, 蒲原 毅: 発症・悪化因子としてのバリアー機能異常とその対策. 第 33 回日本小児皮膚科学会学術大会, 幕張, 2009, 7.
5. 相原道子, 井上雄介, 池澤善郎: アトピー性皮膚炎における黄色ブドウ球菌の役割. 第 33 回日本小児皮膚科学会学術大会, 幕張, 2009, 7.
6. 高橋一夫, 菅原万里子, 内田敬久, 池澤善郎: 環境ホルモン(免疫攪乱物質)をはじめとした環境化学物質とアトピー疾患. 第 40 回日本職業・環境アレルギー学会総会, 名古屋, 2009, 7.
7. 蒲原 毅, 中村和子, 田中良知, 井上雄介, 田中貴美代, 池澤善郎: 乳幼児期アトピー性皮膚炎の有症率に関する研究(第 5 報). 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜, 2009, 6.
8. 田中良知, 蒲原 毅, 井上雄介, 立脇聡子, 中村和子, 田中貴美代, 池澤善郎: 地域の乳幼児アトピー性皮膚炎は, 本当は増えているのか? 減っているのか? (第 2 報). 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田, 2009, 10.
9. 桐野実緒, 桐野洋平, 岳野光洋, 長嶋洋治, 高橋一夫, 平沢 勉, 相原道子, 池澤善郎, 石ヶ坪良明: アトピー性皮膚炎における home oxygenase-1 の発現と機能. 第 108 回日本皮膚科学会総会, 福岡, 2009, 4.
10. 井上雄介, 相原道子, 原田郁代, 小森絢子, 桐野実緒, 池澤善郎: アトピー性皮膚炎患者における皮膚角層内 IL-18 と皮表黄色ブドウ球菌の測定による病態の

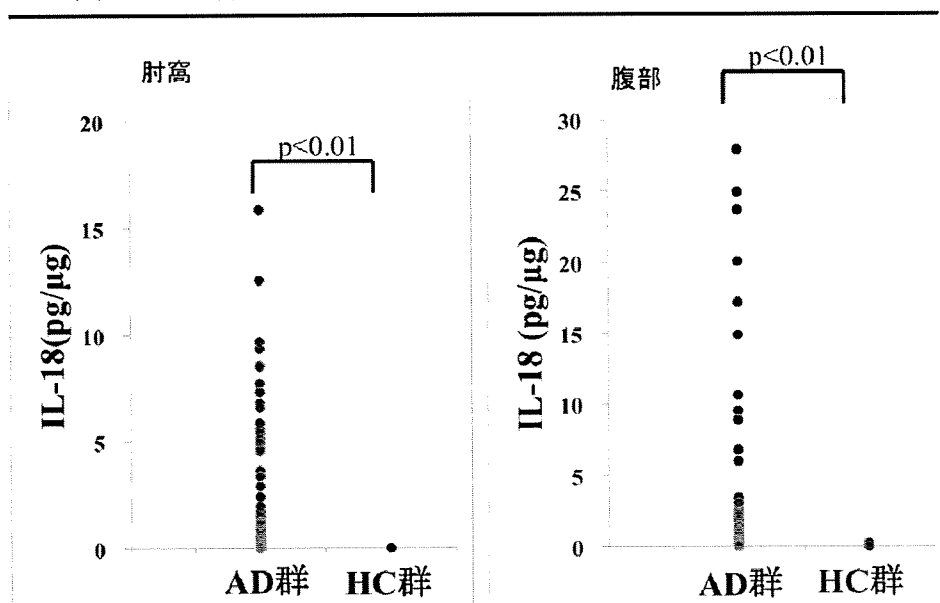
解析. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田, 2009, 10.

11. 有馬孝恭, 下条直樹, 富坂美奈子, 鈴木修一, 井上祐三朗, 池澤善郎, 蒲原毅, 田中良知, 笠置文善, 島 正之, 河野陽一: 乳幼児健診受診者コホートにおけるアトピー性皮膚炎の経過に関連する因子の解析. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岐阜, 2009, 6

H 知的所有権の出願・特許状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1 AD患者および健常人コントロールにおける角層内IL-18値



AD: アトピー性皮膚炎, HC: 健常人コントロール

図2 角層内IL-18値と皮表*S.aureus*の関係

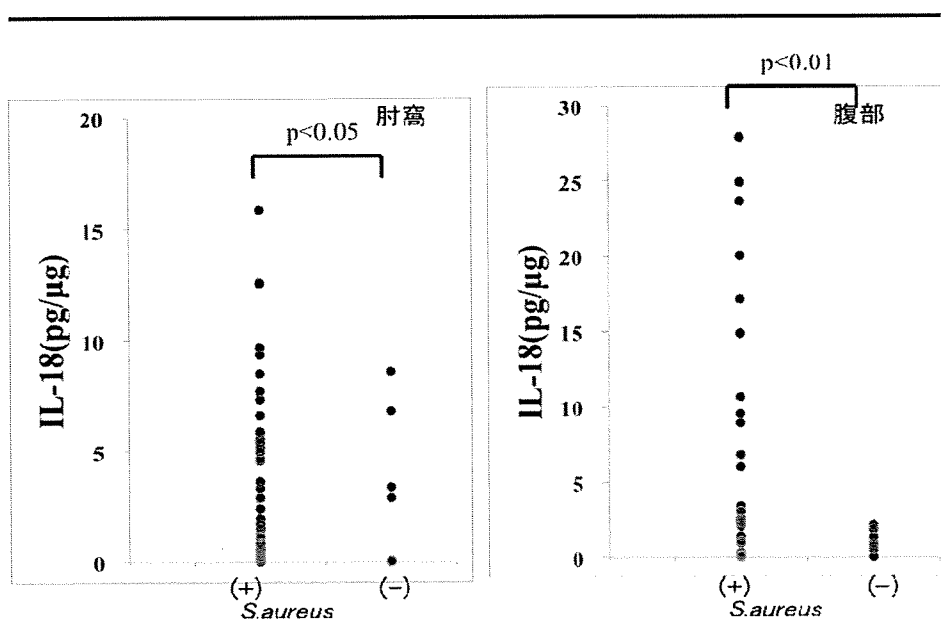
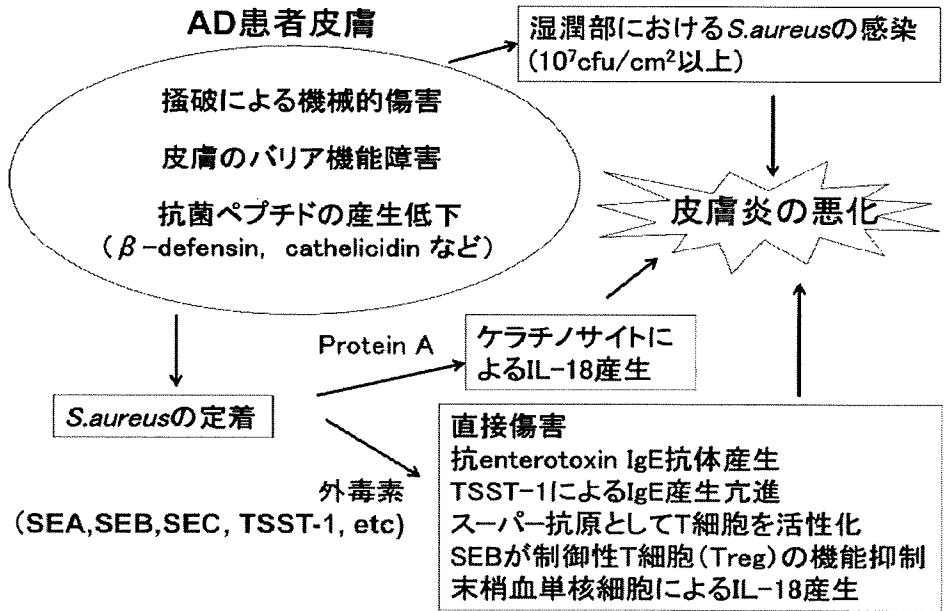


図3 皮膚の *S. aureus* によるADの悪化の機序



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

アレルギー性鼻炎の長期予後についての検討

研究分担者	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
研究協力者	米倉 修二	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医員
	佐々原 剛	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医員
	堀口 繁俊	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医員
	花澤 豊行	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医員

研究要旨

患者の自己管理、生活環境改善に資する治療戦略の確立のために、アレルギー性鼻炎患者の長期予後を明らかにすることが必要であるが、日本特有とされるスギ花粉症も含めて検討は非常に少ない。中・高年者を対象にアレルギー性鼻炎の自然経過、長期予後を明らかにするため、本年度はスギ花粉飛散量と抗体価上昇について年齢との関連について住民検診の結果を検討した。特にスギ大量飛散年と少量飛散年の検討を行い、中高年者においてもスギ IgE 抗体の新規産生さらに発症がみられるが、40 歳代と 50 歳代以降で発症や新規 IgE 産生に違いがあることが確認された。今後は免疫学的検討も進めて自然改善、寛解、発症の機序を明らかにすることが必要である。

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎のなかでもスギ花粉症患者数の増加が指摘されているが、アレルギー性鼻炎に対するアンケート調査のみによる検討は偽陽性を高い割合で含む危険があり、代表的 I 型アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎の調査には、抗原特異的 IgE 抗体の検査は不可欠である。一方、アレルギー性鼻炎患者の長期予後を明らかにすることは、患者の自己管理、生活環境改善に資する治療戦略の確立に意義があるものの、これまで報告は非常に少ない。中・高年者を対象にアレルギー性鼻炎の自然経過、長期予後を明らかにするため、住民検診の解析を行い、本年度はスギ花粉飛散量と抗体価上昇について年齢との関連について報告する。

B. 研究方法

アレルギー性鼻炎のなかでもスギ花粉症患者数の増加が指摘されているが、アレルギー性鼻炎に対するアンケート調査のみによる検討は偽陽性を高い割合で含む危険があり、代表的 I 型アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎の調査には、抗原特異的 IgE

抗体の検査は不可欠である。一方、アレルギー性鼻炎患者の長期予後を明らかにすることは、患者の自己管理、生活環境改善に資する治療戦略の確立に意義があるものの、これまで報告は非常に少ない。中・高年者を対象にアレルギー性鼻炎の自然経過、長期予後を明らかにするため、住民検診の解析を行い、本年度はスギ花粉飛散量と抗体価上昇について年齢との関連について報告する。

（倫理面への配慮）

採血ならびに調査にあたっては、参加者に十分な説明を行い、同意を得て行われた。調査の内容や実施法については学内倫理委員会に申請し、許可を得て行われた。

C. 研究結果

対象とした 935 名を 40 歳代～70 歳代と年代別に分けて検討すると、2004 年に抗体陽性者ではいずれの年代でも 2005 年には抗体価の増加がみられていた。一方、2004 年にスギ花粉抗体陰性者では 40 代では 2005 年の抗体価の平均値は増加していたが、50 歳代、60 歳代、70 歳代では変化が明らかではなかった。また、スギ花粉抗体が陽

性でありながら 2004 年までに発症したことがなかった方について、2005 年のスギ花粉の大量飛散時に初めて発症した方をみると、40 歳代では 45%、50 歳代では 32%、60 歳代では 36%、70 歳代でも 15%に見られた。発症した患者の 9 割近くは翌年の花粉飛散シーズンにも症状が見られていた。他方、スギ花粉抗体陽性でスギ花粉症を実際に発症していた患者でも大量飛散の 2005 年に発症しなかった方もみられた。年代別では 40 歳代ではいなかったが、50 歳代では 18%、60 歳代では 30%、70 歳代では 18%にみられた。これら 2005 年に症状が消失した方は、2006 年、2007 年も症状は消失したままであった。

D. 考察

40 歳代以降の中高齢者 935 名についてこの 15 年間でスギ花粉飛散が最も少なかった 2004 年とスギ花粉飛散が最も多かった 2005 年での感作、発症についての検討から中高齢者でも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。一方、大量飛散によっても症状が発現しなくなり寛解に入ったものと考えられる患者が 50 歳代以降は一定の割合で認められた。

E. 結論

中高齢者においてもスギ IgE 抗体の新規産生さらに発症がみられるが、40 歳代と 50 歳代以降で発症や新規 IgE 産生に違いがみられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Okamoto Y, Horiguchi S, Yonekura S, Yamamoto H, Hanazawa T: Present situation of cedar pollinosis in Japan and its immune responses. *Allergology International* .2009; 58(2):152-162.
- 岡本美孝, 米倉修二, 吉江うらら: 高齢者のアレルギー性鼻炎: 感作, 発症, 治癒. ア

レルギーの臨床. 2009 : 29 (6) : 485-490.

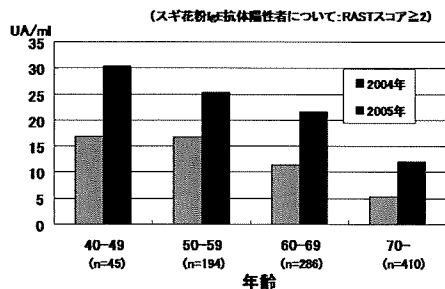
2. 学会発表

- 岡本美孝: アレルギー性鼻炎から見た one airway, one disease 教育セミナー. 日本アレルギー学会春季大会, 2009 年 6 月: 岐阜.
- 岡本美孝: アレルギー性疾患の予防はどこまで可能か-アレルギー性鼻炎 シンポジウム. 日本アレルギー学会秋季大会, 2009 年 10 月: 秋田.

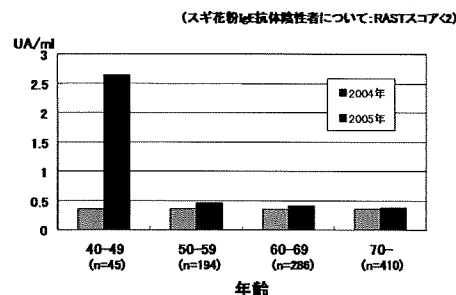
G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- その他 なし

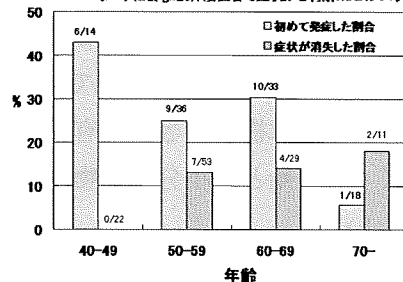
スギRAST値の変化 2004年:少量花粉飛散
2005年:大量花粉飛散



スギRAST値の変化 2004年:少量花粉飛散
2005年:大量花粉飛散



大量スギ花粉飛散の2005年に花粉症が感作、あるいは寛解した割合
(スギ花粉 IgE 抗体陽性者で症状から判断:RASTスコア ≥ 2)



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

研究分担者 山口正雄 帝京大学医学部内科 准教授

研究要旨

薬物アレルギーの中でも特に生命に関わりうる重篤な症状を急速に引き起こすアナフィラキシー反応は臨床的に重要であるが、反応に関与するIgEの存在を証明する事は容易でなく、殆どの小分子薬物に関し証明は難しい。本研究において、平成21年に臨床で使用可能となった抗IgE抗体omalizumabをin vitroで用いることでIgE証明法の確立を試みた。omalizumabを用いて患者血清中IgEを中和処理してから細胞感作を行い、中和の有無による細胞機能の差異を調べることでIgE関与を判定した。ダニ抗原に対して過敏性を有さない健常人の好塩基球を用い、ダニ特異的IgEを含む血清をomalizumab 10~100 μ g/mlという比較的高濃度で中和処理して感作を行う系にて、好塩基球感作をほぼ完全に阻止する(その後にダニ抗原で刺激しても全く脱顆粒は惹起されない)ことが判明した。I型アレルギー反応のin vitro検査法として、患者血清に対するomalizumab添加によるIgE中和は、IgE証明法の1つとして位置づけることができるものと考えられる。この手法はIgE証明が困難なアレルギー、特に小分子薬物を対象とする薬物アナフィラキシーの検査法として有用であると推測される。

A. 研究目的

薬物アレルギーの発症機序や適切な検査法を確立する事は、原因薬の特定に直結し、自己管理および生活指導の改善に結びつくものである。薬物アレルギーの中でも特に生命に関わりうる重篤な症状を急速に引き起こすアナフィラキシー反応は臨床的に重要であるが、反応に関与するIgEの存在を証明する事は容易でない。臨床検査のうち、即時型皮膚反応の陽性は必ずしもIgEの存在を示す訳ではなく、歴史的な特異的IgE証明法であるPrausnitz-Küstner反応は患者血清を健常人に注射する点で施行は困難である。RAST或いはELISAは樹立できれば有用だが感度は高くなく、殆どの小分子薬物に関し樹立は難しい。

我々は今までに薬物アレルギー検査法

の一つとして好塩基球活性化を試みてきており、結果の信頼性が高くELISA系に比べ鋭敏な特長を有するが、患者本人の好塩基球活性化は厳密にはIgE非依存性活性化を除外できないという限界がある。加熱(IgE不活化)血清での感作成立の有無で確認する手法も行われるが、この手法の限界として、他の熱感受性因子の関与が否定できない。そこで本研究において、重症アトピー型喘息患者に対して臨床で使用可能となった抗IgE抗体omalizumabをin vitroで用いることでIgE証明法の確立を試みた。

B. 研究方法

抗IgE抗体omalizumabを用いて患者血清中IgEを中和する。中和血清を用いて細胞感作を行い、中和の有無による細胞機能の差異を調べることでIgE関与を判定する。測定す