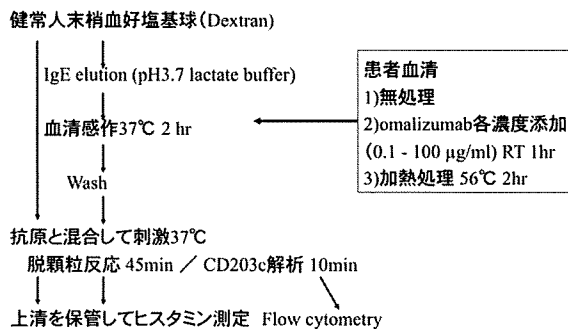


る対象細胞として、ヒト FcεRI 発現細胞 (好塩基球或いはマスト細胞株)、細胞機能として CD203c 発現量とメディエーター (ヒスタミンなど) 遊離を検討する。血清として、まずダニやスギに感作されていることが判明している個体の血清で中和および感作・刺激の実験条件を設定した。

方法



C. 結果

まず、細胞としては健康人末梢血の好塩基球を用い、細胞機能としては近年 flow cytometry を用いて簡便に測定が可能となっている CD203c 測定を試みた。しかし健康人好塩基球に対して IgE 剥離 (lactate buffer, pH3.7) 処理を行うと CD203c 発現が誘導されてしまい、IgE 剥離条件を短縮したり血清感作条件を変えても CD203c 発現を抑制できないことが判明した。しかも、IgE 剥離処理後に発現誘導される CD203c レベルは、好塩基球を強力に IgE 架橋刺激した際に誘導されるレベルに匹敵しており、以降の刺激実験に関して結果 (変化の有無) を判定できない程であった。

次に、好塩基球のヒスタミン遊離反応を指標に解析した。ダニ抗原に対して過敏性を有さない健康人の好塩基球に対して、ダニ特異的 IgE を含む血清で感作を行い、洗浄後に好塩基球をダニ抗原で刺激すると

強力な脱顆粒が惹起される。この系において、感作前に血清を 0.1 - 100 μg/ml の omalizumab で中和処理を 30 分間行った。その結果、omalizumab 10 - 100 μg/ml という比較的高濃度で中和処理を行うことで、以後の好塩基球感作をほぼ完全に阻止する (その後ダニ抗原で刺激しても全く脱顆粒は惹起されない) のに対し、omalizumab 0.1 - 1 μg/ml の低濃度では全く感作を抑制できないことが判明した。従って、中和に用いる omalizumab は比較的高濃度を用いることで、感作を完全に抑制可能であると考えられた。

D. 考察

抗 IgE 抗体 omalizumab は血清中の IgE に対して結合中和することで好塩基球感作を阻止できることが *in vitro* で確かめられた。この方法は、IgE 依存性反応と従来より考えられている様々な反応に対して適用できると考えられるが、特に、今まで IgE 証明に困難をきたしていた小分子抗原を原因とする薬物アナフィラキシー症例における安全な検査として期待が持たれる。

今後、種々の薬物性アナフィラキシー症例に対する検査法として汎用されていくには検査の簡便化が必要である。今回実験に用いたヒト好塩基球だけでなく、ヒト FcεRI を高発現する細胞株 (ヒトマスト細胞または遺伝子導入したマウス・マスト細胞株) を用いることが簡便化につながると考えられる。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi M, Koketsu R, Suzukawa M, Kawakami A, Iikura M: Human basophils and cytokines/chemokines. *Allergol Int.* 2009; 58(2): 1-10.
- 2) Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui S, Masuda S, Shinoda M, Hashiguchi A, Yamaguchi M: Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollinosis. *Allergol Int.* 2009; 58(2): 163-170.
- 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) 山口正雄: I. 呼吸器系の生物学 8. ロイコトリエンと呼吸器疾患. *Annual Review 呼吸器* 2009. p52-58. 中外医学社. 2009.
- 5) 山口正雄: 好塩基球とアレルギー. *Medical Science Digest.* ニューサイエンス社. 2009; 35(2): 59-61.
- 6) 山口正雄: 抗IgE療法の意義と可能性. *Medical Practice.* 2009; 26(3): 449-450.
- 7) 山口正雄: 薬物アレルギー. *メディカル朝日.* 朝日新聞社. 2009; 38(3): 34-37.
- 8) 山口正雄: 胸部X線が注意を引いた膠原病症例/この1週間呼吸困難感が強いと訴えた気管支喘息症例/両側下腿浮腫と膝関節違和感で来院した若い女性例. 診断力をみがく イメージトレーニング. *内科.* 2009; 103(5): 953-958.
- 9) 山口正雄: アレルゲン検出法と皮膚反応. 看護学のための最新医学講座 監修 日野原重明、井村裕夫. 第2版 第11巻 免疫・アレルギー疾患. P96-101. 中山書店. 2009.
- 10) 山口正雄、平井浩一: 薬剤アレルギー. 看護学のための最新医学講座 監修 日野原重明、井村裕夫. 第2版 第11巻 免疫・アレルギー疾患. p304-314. 中山書店. 2009.
- 11) 山口正雄、瀬藤力也: 薬物アレルギー—どのように説明して検査を行っているのか. *アレルギーの臨床.* 北隆館. 2009; 29(12): 1063-1069.
- 12) 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? *EBM アレルギー疾患の治療.* p33-36. 中外医学社. 2009.
- 13) 山口正雄: 薬剤アレルギーの疫学、診断・治療法、予防・予知法の最近の進歩はどうなっているのか?. *EBM アレルギー疾患の治療.* p93-96. 中外医学社. 2009.
- 14) 山口正雄: アナフィラキシー (p243-244)、血清病 (p244-245)、薬物アレルギー (p245-248). *内科学書.* 改訂第7版. 中山書店. 2009.
- 15) 山口正雄: 薬物アレルギー. *実験医学.* 羊土社. 2009; 27(20): 200-206.
- 16) 山口正雄: 気管支喘息. p927-931、*新老年病学.* 第3版. 東京大学出版会. 2010.

2. 学会発表

- 1) 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期臨床大会。2009：岐阜。
- 2) 瀬瀬力也、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。
- 3) 山口正雄、長瀬洋之、川畑仁人、神田浩子、瀬瀬力也、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。
- 4) 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。
- 5) 山口正雄：シンポジウム アレルギー疾患の治療最前線と将来展望。IgE抗体療法を含めた抗体療法。第59回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009：秋田。
- 6) 山口正雄、鈴木真穂、瀬瀬力也、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。
- 7) 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。
- 8) 山口正雄、瀬瀬力也、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。
- 9) 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。
- 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) 中瀬裕子、戸田貴子、原麻恵、小島康弘、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、山崎浩：血痰を主訴とし、画像と血清抗体検査からイヌ回虫幼虫移行症と考えられた1例。第186回日本呼吸器学会関東地方会。2009：つくば。
- 12) 斎藤智久、戸田貴子、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、山口正雄、大田健、寺本民生：労作時呼吸困難を契機に診断に至った、悪性リ

- ンパ腫に随伴した大量乳び胸水の1例. 第566回内科学会関東地方会. 2009:東京.
- 13) 井上貴文、中瀬裕子、戸田貴子、原 麻恵、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:急性増悪に対し加療が奏功した MPO-ANCA 陽性間質性肺炎の1例. 第187回日本呼吸器学会関東地方会. 2009:東京.
- 14) 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 |

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
	岩永 賢司	近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科	講師
	佐野 博幸	近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科	講師

研究要旨

人口の高齢化とともに喘息患者も高齢化している。喘息死のほとんどが高齢者で占められている現状において、喘息治療の鍵となる吸入ステロイド薬を高齢者は正しく使用できていない場合があるが、適切な吸入指導を高齢喘息患者に行えば気道病変の改善が期待できる。今後、我々の目指す喘息死ゼロを達成するためには、高齢者喘息対策が不可欠であり、そのためには地域の関係者（行政、医師会、薬剤師会、製薬会社など）による、産官学協同での取り組みが必要である。

A. 研究目的

人口の高齢化を反映して、高齢の喘息患者数が増加傾向にある。一方、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。吸入ステロイド薬は喘息治療の柱となるものであるが、高齢者喘息治療においてもその位置づけは変わらない。吸入ステロイド薬は適切な吸入手技を行わなければ十分な効果を発揮することができず、理解力に乏しいと思われる高齢者に対する吸入指導は大切である。

B. 研究方法

当科外来通院中の喘息患者2215名を対象に、65歳未満の非高齢者群と65歳以上の高齢者群に分けて臨床的に比較検討した。また、吸入ステロイド薬使用中の高齢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、インパルスオキシレーションシステムを用いた気道抵抗を測定することによってその効果を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、日常臨床の業務の中で行われ、患者に不利益は与えない。個人情報の保護のため、匿名化については識別コードを付け、生年月日、性別のみを記入し、対象患者のデータ類の情報管理は、近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科内の施錠可能な保管庫とする。

C. 研究結果

当科通院中の喘息患者のうち、31%が65歳以上の高齢者であった。重症度の割合は、（非高齢者群：高齢者群）ステップ1（5%：4%）、ステップ2（28%：19%）、ステップ3（52%：54%）、ステップ4（15%：23%）と、重症度の高い患者の割合が多かった。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認め強く認められた。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。

D. 考察

人口の高齢化とともに喘息患者も高齢化している実態を把握した。喘息死のほとんどが高齢者で占められている現状において、末梢気道病変対策が重要であることが示唆された。高齢者は吸入ステロイド薬を正しく使用できていない場合が多いことが判明したが、吸入指導を行えば末梢気道病変の改善が期待できる。

E. 結論

現在、厚生労働省の「喘息死ゼロ作戦」が全国で展開されつつある。この作戦には

高齢者喘息対策も含まれており、予防できる死亡である「喘息死」をゼロにすることを目標として地域の関係者が連携して病診連携の構築や普及啓発、患者の自己管理の徹底等を図り、医療の質の向上を図るための取り組みである。本研究分担者は、近畿地区における「喘息死ゼロ作戦」の実行者として、行政（各府県庁）、各基幹病院と大阪府医師会（病診連携）、薬剤師会（薬剤指導）、製薬会社など、産官学協同で遂行するべく準備を行っているところである。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表

1) 岩永賢司：IOSを用いた高齢者喘息におけ

る吸入指導の効果の検討。第49回日本呼吸器学会学術講演会 平成21年：東京

2) 東田有智：高齢者喘息に対する吸入ステロイド療法。第49回日本呼吸器学会学術講演会イブニングシンポジウム 平成21年：東京

3) 佐野博幸：高齢者喘息とデバイスを考える。第59回日本アレルギー学会秋季学術大会イブニングシンポジウム 平成21年：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

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

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

研究協力者	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 東濃喘息対策委員会 委員長 岐阜県医師会 喘息対策実施事業連絡協議会 副委員長
	久保田芳則	岐阜県東濃・恵那保健所所長
	小木曾正輝	岐阜県病院薬剤師会東濃ブロック長 中津川市民病院薬局長
	山田 秀樹	岐阜県薬剤師会 東濃支部支部長
	奥村 昌彦	岐阜県薬剤師会 恵那支部支部長
	元吉 史昭	県医師会喘息対策実施事業連絡協議会副委員長、 土岐市立総合病院
	近藤 芳正	市立恵那病院 内科
	森 俊之	県立多治見病院 呼吸器科
	小熊 哲也	中津川市民病院 呼吸器科
	柴田 尚宏	東濃厚生病院 内科
	田中 一徹	県医師会喘息対策実施事業連絡協議会 委員
	水田 隆俊	多治見・土岐・恵那地区医師会会員
	丹羽 俊朗	多治見・土岐・恵那地区医師会会員
	田口 泰	多治見・土岐・恵那地区医師会会員
	梅村奈美子	訪問看護ステーションあゆみ所長

研究要旨

吸入ステロイド剤のさらなる普及促進の受け皿となる調剤薬局による患者への良質で継続的な吸入指導が重要となる。薬剤師対象の吸入指導セミナーを行い、地区内調剤薬局の受講率 100%を達成し、吸入ステロイド剤の普及促進に繋がったかを検証した。平成 20 年 7 月～12 月、平成 21 年 1 月～7 月の半年間で、各々11304.3±2511.1 万円 ($p<0.001$)、10128.1±896.6 万円 ($p<0.001$) と有意に増加し、薬価ベースの推定処方本数換算で、活動 1 年前の月平均 2408 本が、活動後 1 年に月平均 3215 本に著明に増加し、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あった。

A. 研究背景と目的

平成 18 年に厚生労働省が立案した『喘息死ゼロ作戦』推進に向け、岐阜県医師会では岐阜県から事業委託を受け、岐阜県医師会喘息対策実施事業連絡協議会が立ち上がった。平成 20 年 6 月第 2 回連絡協議会で、県全域を岐阜・飛騨高山・西濃・中濃・東濃 5 地区に分け、喘息カード(図 1、図 2)・ガイドライン普及を軸に、各地区の特性を活かした対策を行うことが決議され、東濃地区には東濃喘息対策委員会が結成された。当東濃地区は JR 中央線沿いに、多治見・土岐・瑞浪・恵那・中津川の 5 市が並び、3 地区医師会にまたがる南北 80km の地区である。

『東濃喘息対策委員会』は、東濃 5 市基幹病院及び医師会の専門医、保健所所長、地区薬剤師代表を核に、県内で最も早く立ち上がった委員会である。喘息死ゼロ実現のため、病・診・薬・行政一体型連携システム構築を目指し活動している。我々はこのシステムを 4 層のガーゼの重ねあわせに例え、第 1 層の病診連携、第 2 層の医薬連携、第 3 層の救急隊との連携、第 4 層の介護在宅支援システムとの連携を推進してきた。『喘息死ゼロ』達成のために吸入ステロイド剤のさらなる普及促進が急務であるが、病診連携とともに、処方を受け皿となる調剤薬局による患者への良質で継続的な吸入指導提供が重要となる。そのため、当委員

会では薬剤師対象の吸入指導セミナーを行い、地区内調剤薬局の受講率 100%を達成した(写真 1)。

本研究の目的は、東濃地区の病・診・薬・行政一体型連携システム、特に医薬連携システムが地区内の吸入ステロイド剤の普及促進に続いたかを検証する。

B. 研究方法

委員会が活動を開始した、平成 20 年 7 月以前の 1 年間と、それ以降の地区内の吸入ステロイド剤使用量の変化を販売額で比較調査した。調査は東濃地区の薬品卸会社各社のご協力を頂いて行った。また、各々の ICS を販売する製薬会社の岐阜営業所にも、同様の結果を依頼し両者のデータの整合性も検討した。

C. 研究結果

『東濃喘息対策委員会』が委員会活動を行う 1 年前の全 ICS 販売合計額は、月平均 7588.9±1299.2 万円であった。一方、『東濃喘息対策委員会』が活動開始後の平成 20 年 7 月～12 月、平成 21 年 1 月～7 月の各半年間での全 ICS 販売合計額は、各々 11304.3±2511.1 万円 ($p < 0.001$)、10128.1±896.6 万円 ($p < 0.001$) と有意に増加していた(図 3)。

また、この販売額を吸入ステロイド剤ごとの薬価ベースで推定処方本数に換算すると、その合計は『東濃喘息対策委員会』活動 1 年前の月平均 2408 本が、活動後の 1 年に月

平均 3215 本の処方数に著明に増加していた(図 4)。

薬剤別にみると、ICS+LABA 合剤の増加が著しかった(図 5、図 6)。

D. 考察

『東濃喘息対策委員会』では、病・診・薬・行政連携システムを構築し、『喘息死ゼロ作戦』達成を目指し、活動している。特に、第 2 層の医薬連携に重点を置き、これまで合計 8 回の薬剤師対象の吸入指導セミナーを開講し、全 165 薬局中 165 薬局(100.0%)の参加を達成し、地区内で均一で良質な患者吸入指導を提供できるシステムを整備してきた。その結果、『東濃喘息対策委員会』の活動始動 1 年間で、吸入ステロイド剤の普及が確実に推進された。

東濃喘息対策委員会が行う病・診・薬・行政連携システム、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ある。

G. 研究発表

学会発表

- 1) 大林浩幸：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)による吸入ステロイド剤の普及効果。第 22 回アレルギー春季臨床大会。2010 年：京都(予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

私は気管支ぜんそく患者です	
フリガナ	
氏名	
生年月日	明・大・昭・平 年 月 日生
現住所	電話 () -
緊急連絡先	(自宅・会社・) 電話 () -
かかりつけ医療機関	
医院名	
医師名	
連絡先	電話 () - Fax () -
発作時救急医療機関	
病院名	
連絡先	電話 () - Fax () -
カード発行者 発行年月日 平成 年 月 日	

ぜんそく発作が起きた!	
発作止めの吸入()を2回吸入しましょう 20分	改善した場合しばらく経過をみましょう
改善しない場合 発作止めの吸入()を2回吸入しましょう 20分	改善した場合しばらく経過をみましょう
改善しない場合 すぐに医療機関を受診しましょう	3日以内にかかりつけ医院を受診しましょう
発作止めの吸入薬とは…メブチンエア/クリックヘラー・アイロミール・サルタノール・ベロテックなどの短時間作用型の気管支拡張効果を持つ吸入薬で、喘息発作が出現したときにその症状を改善させるための薬剤です。	
重症度	<input type="checkbox"/> 軽症間欠 <input type="checkbox"/> 軽症持続 <input type="checkbox"/> 中等症 <input type="checkbox"/> 重症
人工呼吸管理歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
過去1年以内	<input type="checkbox"/> 入院あり <input type="checkbox"/> 救急受診あり <input type="checkbox"/> 不明
72時間喘息	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
薬剤アレルギー	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 使用不可薬剤 ()
長期管理薬	吸入ステロイド () ステロイド薬内服 <input type="checkbox"/> 頓用 <input type="checkbox"/> 常用 ()
発作時の治療	
特記事項	

図 1. 岐阜県医師会版喘息カード

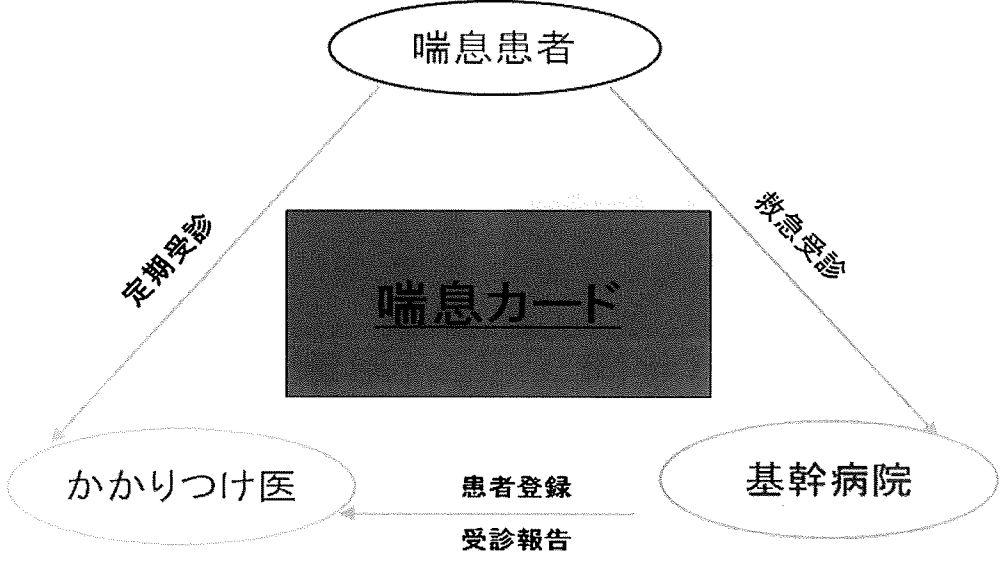


図 2. 岐阜県医師会版喘息カードの運用システム

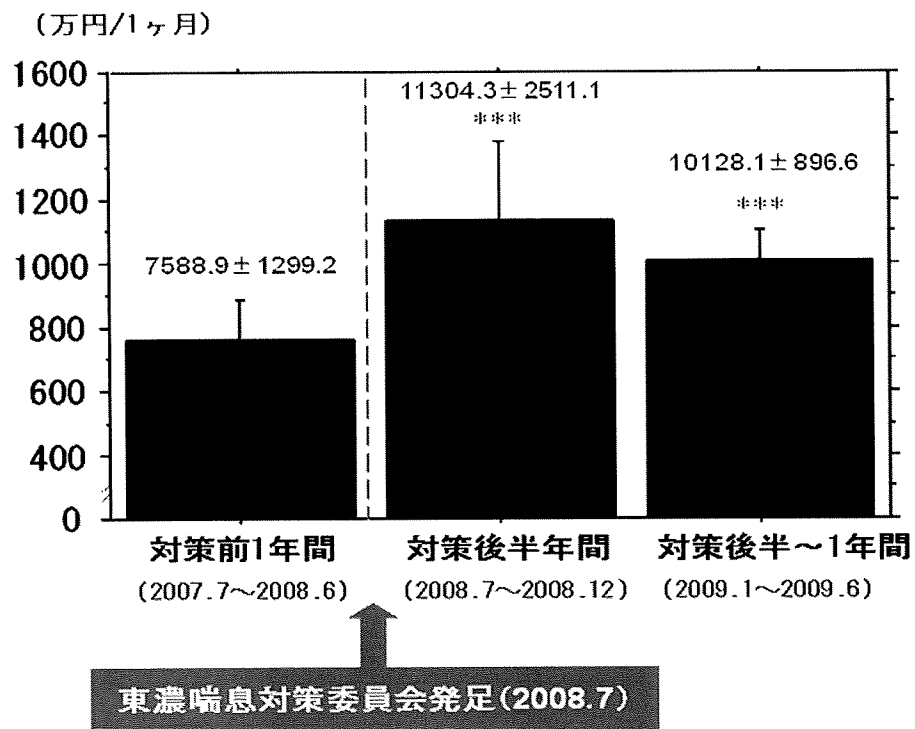


図 3. 東濃地区の月平均 ICS 売上げ(合剤含む)比較

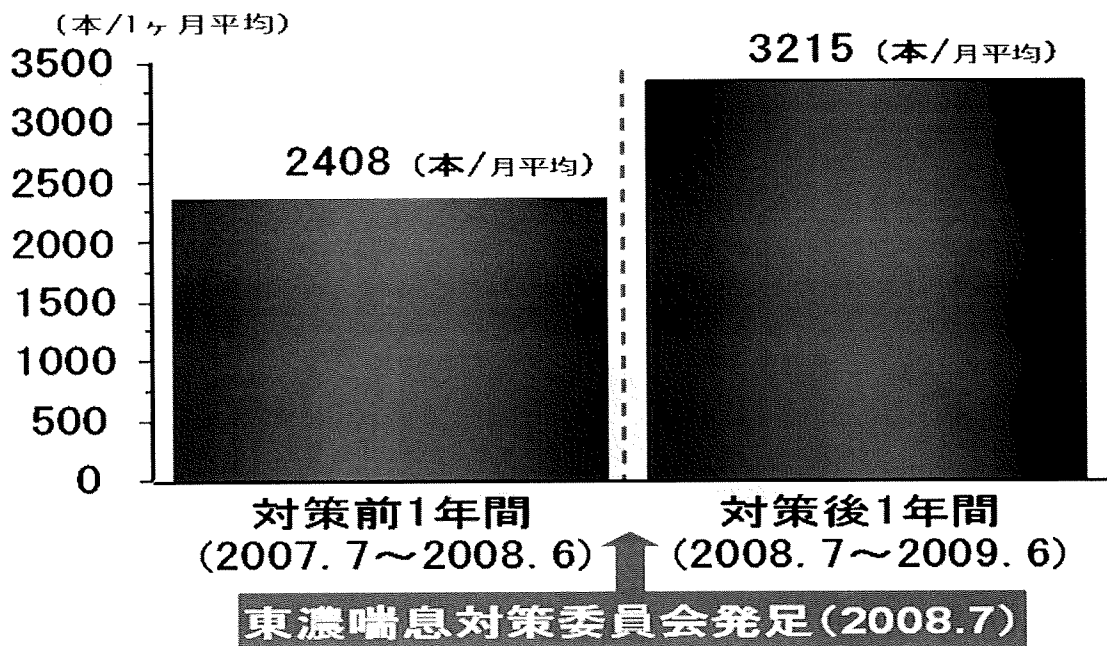


図 4. 東濃地区の全 ICS 合算の月平均使用本数の変化
(pMDI 型 ICS, DPI 型 ICS, 合剤全てを合算)

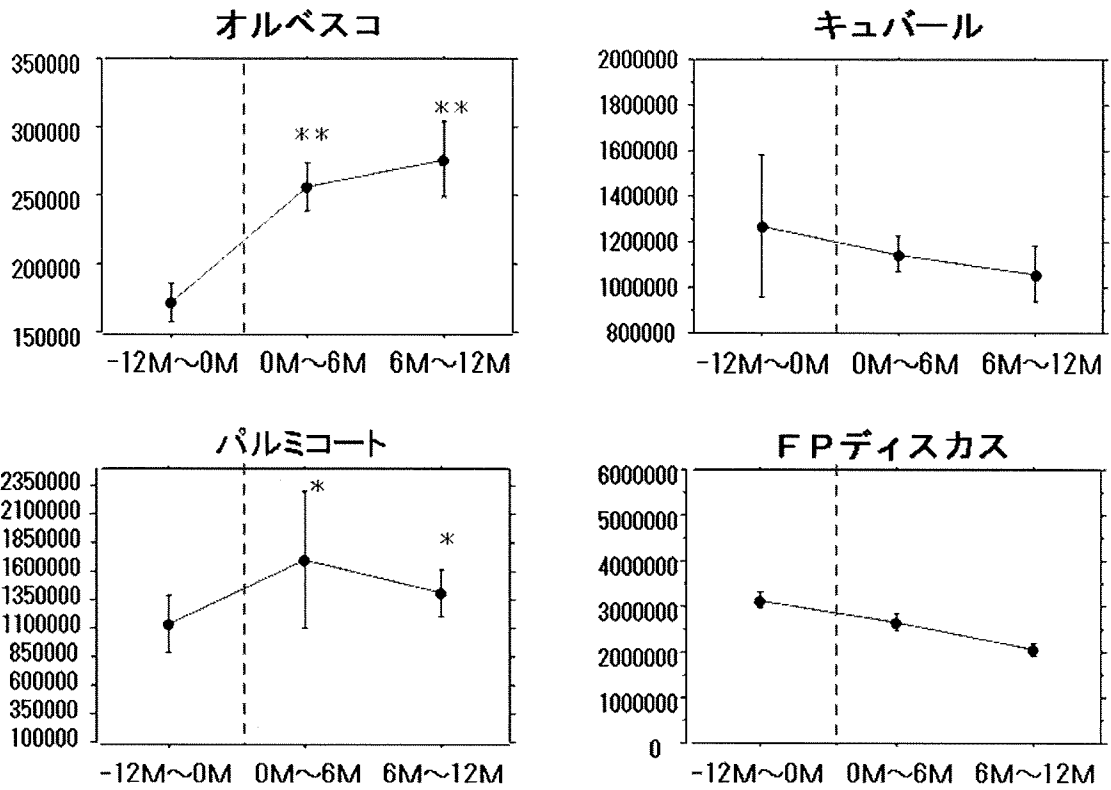


図5. 各ICSの薬剤別月平均売上げ

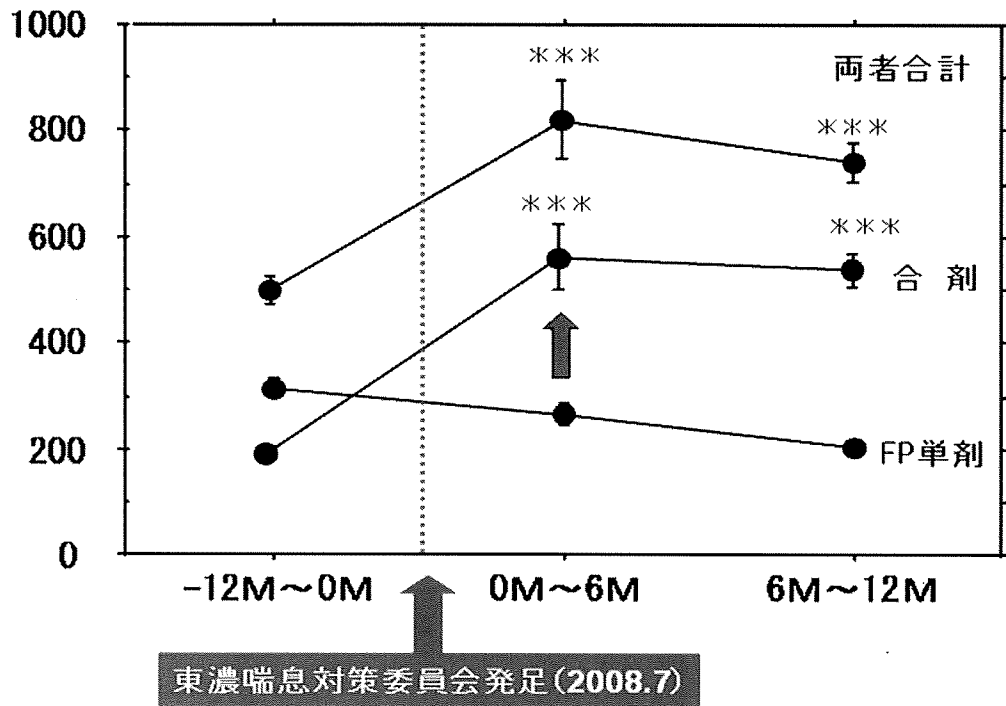


図6. ICS, ICS+LABAの薬剤別月平均売上げ

写真 1.

第②層： 薬剤師との連携・・・吸入指導セミナー



合計8回のセミナーにて、2009.8月に、
受講率100% (165/165薬局) を達成。

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

研究協力者 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

研究要旨

喘息気道組織において組織の傷害・修復過程において凝固線溶系の強い活性化が生じる。本研究では独立した2つの患者対照集団を用いて、組織因子（TF）遺伝子のプロモーター領域に存在する一塩基多型（-603A/G）と喘息との関連を検討した。さらに BEAS-2B 気道上皮細胞及び HUVEC 血管内皮細胞を用いて TF 遺伝子のレポーターアッセイを行い、対立遺伝子-603A と-603C とによる転写活性の違いを検討した。

発症年齢を考慮した上で、喘息と-603G/A 多型との関連を検討したところ、-603GG を有する喘息患者では成人発症の割合が有意に多く（ $p=0.033$ ）、喘息発症と-603GG との関連は特に 21 歳以上で発症した患者で強く認められた（小児期発症 OR 比 1.72 [$p=0.38$]、成人発症 OR 比 2.89 [$p=0.023$]）。組織因子（TF）、第 VII 因子、第 V 因子、トロンビンなど外因系は血液凝固に関わると同時に、例えば G タンパク質共役型プロテアーゼ受容体（PARs）を介して炎症、リモデリングや気道収縮に促進的に作用する可能性が考えられる。本研究の結果からは、TF-603GG 遺伝子型が成人発症喘息のリスクと考えられ、アレルゲンのみならず非特異的に気道に傷害やストレスをもたらす感染、喫煙、大気汚染、鼻炎などの喘息発症への関与が推測される。

A. 研究目的

幅広い組織において組織の傷害・修復過程において凝固線溶系の強い活性化が生じる。喘息気道もその例外ではなく、特に外因系を構成する組織因子（TF）、第 VII 因子、第 V 因子、トロンビンなどの上昇が喘息患者の喀痰や肺泡洗浄液中に認められている。さらに第 VII 因子などの凝固因子のノックアウトマウスでは喘息様の変化が軽減することも報告されている。従って気道の傷害やストレスによって上皮細胞や内皮細胞から誘導された組織因子は、第 VII 因子、第 V 因子やトロンビン（外因系）を活性化し喘息病態においてアレルギー性気道炎症、気道リモデリング、気道過敏性の獲得に重要な役割を果たしていると考えられる。TF 遺伝子のプロモーター領域に存在する一塩基多型（-603A/G）において、TF 遺伝子の転写活性亢進と関連する対立遺伝子 G は心筋梗塞や血栓症と関連することがこれまでに報告されている。心筋梗塞や血栓症も喘

息と同様に組織の傷害・修復の異常として捉えることができる病態であり、本研究では TF 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 の重要性を検討する。

B. 研究方法

既に TF の機能との関連が報告されているプロモーター領域の-603A/G 多型に加えて、TF 遺伝子（染色体 1 番短腕）に存在する 5 つの一塩基多型（tagSNPs）を日本人における対立遺伝子頻度や連鎖不平衡の有無を考慮に入れたうえで選択した。健常者 389 人及び喘息患者 437 人を対象とし患者対照関連解析を実施した（集団 1）。さらに集団 1 において-603A/G 多型が喘息発症と有意な関連を認めたため、集団 1 とは関連のない健常者 745 人と喘息患者 343 人（集団 2）を用いて追試を試みた。

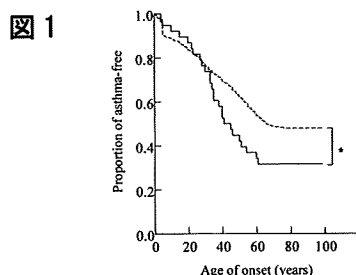
喘息発症年齢に対する遺伝子多型の影響を検討するために、それぞれの対立遺伝

子について喘息の経年的な発症を Kaplan-Meier 法にてプロットした。集団 1 と集団 2 との関連解析の結果はマンテルヘンツェル法及び多変量ロジスティック解析を用いて統合解析を行った。BEAS-2B 気道上皮細胞及び HUVEC 血管内皮細胞をそれぞれ用いて TF 遺伝子のレポーターアッセイを行い、対立遺伝子-603A と -603G とによる転写活性の違いを検討した。(倫理面への配慮)

本研究はヒトの遺伝子解析を主要課題として実施される。資料の提供者、その家族と血縁者、その他関係者の人権及び利益保護のために、三省合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に基づき、説明書と同意書を作成した。北海道大学及び筑波大学の「医の倫理委員会」に「アレルギー疾患の発症及び悪化に影響する因子の解析」として審査を申請し、既に承認されている。

C. 研究結果

集団 1 における検討において、遺伝子型 -603GG と喘息発症との関連が認められた ($p < 0.05$)。他の SNPs では有意な関連は認められなかった。さらに発症年齢を考慮した上で、喘息と -603G/A 多型との関連を検討したところ、-603GG を有する喘息患者では成人発症の割合が有意に多く ($p=0.033$) (図 1)、



喘息発症と -603GG との関連は特に 21 歳以上で発症した患者で強く認められた (小児期発症 OR 比 1.72 [$p=0.38$]、成人発症 OR 比 2.89 [$p=0.023$])。集団 2 を用い同様の検討を行った。成人発症喘息と -603GG との関連は有意ではなかったものの (OR=1.60、 $p=0.06$)、集団 1 と全く同様の傾向が認められた。両集団を纏めた全体の解析では遺伝子型 GG は成人発症喘息と有意に関連した ($n=1914$ 、OR=1.736、 $p=0.0117$) (表 1)。

表 1

Genotype	Cochran-Mantel-Haenszel			Multivariate logistic regression		
	OR	95% CI	P-value	OR ^a	95% CI ^a	P-value ^a
<i>Child-onset BA</i>						
AA or AG	1.00			1.00		
GG	1.149	0.631-2.091	0.650	1.207	0.643-2.266	0.559
<i>Adult-onset BA</i>						
AA or AG	1.00			1.00		
GG	1.595	1.082-2.351	0.018	1.736	1.130-2.667	0.0117

Abbreviations: BA, bronchial asthma; CI, confidence interval; OR, odds ratio.
*Adjusted for sex, age and population.

レポーターアッセイではいずれの細胞においても -603G において、高い転写活性が認め (図 2)。BEAS-2B 細胞の核抽出物質による EMSA 解析では (図 3) -603A/G を含む 20bp のプローブに結合する転写因子が存在し、対立遺伝子 A と G による結合親和性の違いが認められた。TESS 及び TFSEARCH プログラムにより同部位への結合が示唆された 4 種類の転写因子 (E2F-1, E47, NF-1, USF-1) に対する抗体では明らかなスーパーシフトは認められなかった。

図 2

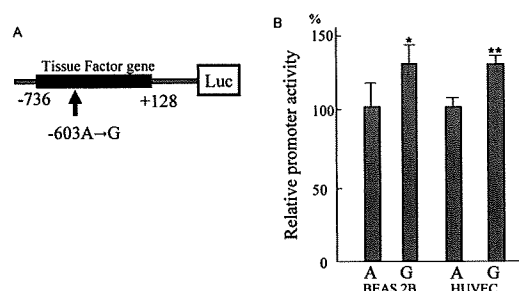
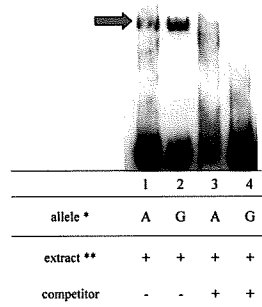


図 3



D. 考察

組織因子(TF)、第 VII 因子、第 V 因子、トロンビンなど外因系は凝固に関わると同時に、例えば G タンパク質共役型プロテアーゼ受容体 (PARs) を介して炎症、リモデリングや気道収縮に促進的に作用

する可能性が考えられる。今回の結果からはアレルギー刺激のみならず喫煙、大気汚染、感染症や咳嗽等の非特異的な刺激によって生じた気道組織の傷害やストレスに対して、体質的に外因系が活性化しやすいことで喘息発症の感受性が高まっている可能性がある。

成人発症の喘息は小児期発症の喘息と比較して、アトピーの関与が少なく、感染などの関与も含めて、その病態はより多様である。我々は過去に CCL5 遺伝子の機能的な多型が 40 歳を過ぎて発症する喘息や COPD の病態と強く関連することを報告しているが (Am J Respir Crit Care Med 2002, Eur Resp J 2008)、今回の報告も過去の報告と同様に成人喘息の多様性を反映したものと考えられる。

さらに、我々はプラスミノーゲン活性化阻害因子 (PAI-1) の機能的な遺伝子多型が喘息発症と関連することを過去に報告している (Clin Exp Allergy 2006)。今回の我々の報告を併せると TF 遺伝子を含めた凝固線溶系の活性化が喘息病態に極めて重要な役割を果たしていることが窺い知れる。

E. 結論

TF-603GG 遺伝子型は成人発症喘息のリスクと考えられた。本研究の結果からは、アレルギーのみならず非特異的に気道に傷害やストレスをもたらす感染、喫煙、大気汚染、鼻炎などの喘息発症への関与が推測される。また本研究のように喘息の病態の多様性を分子レベルで理解することは、喘息の予防や治療を考える上で極めて重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Isada A, Konno S, Hizawa N, Tamari M, Hirota T, Harada M, Maeda Y, Hattori T, Takahashi A, Nishimura M. A functional polymorphism (-603A>G) in the tissue factor gene promoter is associated with adult-onset asthma. *J Hum Genet.* 2010
- 2) Hizawa N. Genetic Backgrounds of Asthma and COPD. *Allergol Int.* 2009;58(3):307-314.

- 3) Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(6):631-43
- 4) Konno S, Takahashi D, Hizawa N, Hattori T, Takahashi A, Isada A, Maeda Y, Huang SK, and Nishimura M. Genetic Impacts of a Butyrophilin-like 2 (BTNL-2) Gene Variation on Specific IgE Responsiveness to *Dermatophagoides farinae* (Der f) in Japanese. *Allergol int* 2009; 58:29-35
- 5) Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, Huang SK, Homma T, Matsukura S, Adachi M, Hizawa N. IL-17F-induced IL-11 release in bronchial epithelial cells via MSK1-CREB pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009 Feb 27. [Epub ahead of print]
- 6) Takahashi A, Kurokawa M, Konno S, Ito K, Kon S, Ashino S, Nishimura T, Uede T, Hizawa N, Huang SK, Nishimura M. Osteopontin is involved in migration of eosinophils in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009 Aug;39(8):1152-9
- 7) 檜澤伸之. アレルギー疾患の関連遺伝子とテーラーメイド医療. アレルギーの臨床 2009, 29(3): 16
- 8) 檜澤伸之. 成人喘息の理想的コントロールとは. 日本医事新報 2009, No. 4444:70-71
- 9) 檜澤伸之. 気腫病変と遺伝子多型. 分子呼吸器病, 2009, 14(1): 24-25
- 10) 森島祐子, 檜澤伸之. 気管支喘息 サイトカインをターゲットにした新たな治療の可能性 炎症と免疫 2009, 17 巻 5 号, 588-593

2. 学会発表

- 1) 増子裕典, 坂本透, 飯島弘晃, 内藤隆志, 檜澤伸之. 一秒率正常者における%1秒量の意義について. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009年6月 (岐阜)
- 2) 高橋歩, 今野哲, 檜澤伸之, 伊佐田朗, 服部健史, 清水薫子, 清水健一, 谷口奈津子, 西村正治. 気管支喘息、アレルギー性鼻炎と血中IgE反応、末梢血好酸球数の関連 北海道上士幌町における検討. 第21回日本アレルギー学会発表

- ギー学会春季臨床大会 2009年6月 (岐阜)
- 3) 飯島弘晃, 藤倉雄二, 塩澤利博, 金本幸司, 石川博一, 増子裕典, 坂本透, 檜澤伸之. 気管支喘息発作入院症例の臨床的検討. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009年6月 (岐阜)
 - 4) 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之
IL-17F の シグナル 伝達 経路 MSK1-CREB の関与. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009年6月 (岐阜)
 - 5) 服部健史, 今野哲, 檜澤伸之, 伊佐田朗, 高橋歩, G Peisong, B Kathleen, H Shau-Ku, 西村正治. 気管支喘息におけるマンノース受容体遺伝子多型の検討. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009年6月 (岐阜)
 - 6) 檜澤伸之. ゲノム・ポストゲノムのテーラーメイド医療への応用 分子病態に基づく喘息診療. 病態から治療まで. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009年6月 (岐阜)
 - 7) 森島祐子, 野村明広, 石井幸雄, 本間晋介, 菊池教大, 原口典博, 山鳥忠宏, 川口未央, 坂本透, 檜澤伸之. 気道上皮細胞に対するCysLT1受容体拮抗薬の影響 喘息患者誘発痰を用いた培養系での検討第49回日本呼吸器学会 2009年6月 (東京)
 - 8) 増子裕典, 本間晋介, 山鳥忠宏, 菊池教大, 原口典博, 川口未央, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 檜澤伸之. COPDとPDE4D遺伝子多型の関連 IL13 遺伝子多型とのハプロタイプ解析 第49回日本呼吸器学会 2009年6月 (東京)
 - 9) 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之
IL-17F の 新たなシグナル伝達経路:MSK 1-CREB. 第49回日本呼吸器学会 2009年6月 (東京)
 - 10) 檜澤伸之. 喘息治療に残された課題は? 遺伝子多型とテーラーメイド医療. 第49回日本呼吸器学会 2009年6月 (東京)
 - 11) 檜澤伸之. 重症難治性喘息における最近の進歩 疫学と遺伝的素因、環境要因
第49回日本呼吸器学会 2009年6月 (東京)
 - 12) 飯島弘晃, 宮崎邦彦, 清水圭, 金本幸司, 石川博一, 増子裕典, 坂本透, 檜澤伸之. 外来で吸入ステロイド (ICS)療法を行っている気管支喘息患者の検討. 第59回日本アレルギー学会2009年10月 (秋田)
 - 13) 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之
気道上皮細胞からのIL-33によるIL-17Fの産生. 第59回日本アレルギー学会 2009年10月 (秋田)
 - 14) 森島祐子, 石井幸雄, 川口未央, 坂本透, 檜澤伸之. 気道におけるムチン合成に対するモンテルカストの影響 喘息患者誘発痰を用いた培養系での検討. 第59回日本アレルギー学会 2009年10月 (秋田)
 - 15) 檜澤伸之. アレルギー病態解析のジェノミクスとサイトミクス ジェノミクス 総論
第59回日本アレルギー学会 2009年10月 (秋田)
- H. 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 |

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

研究協力者 東元一晃 鹿児島大学病院呼吸器内科 講師

研究要旨

喘息診療に関する医療連携が注目されている。2年前に発足した鹿児島県の喘息医療連携システムをより有効なものにするために、基幹病院とかかりつけ医の喘息診療における現状と意識について調査比較検討を行った。

喘息診療/医療連携に関する現状と意識に関するアンケートを作成し、基幹病院 6 施設；呼吸器内科医師（SPE）19名、かかりつけ登録医（GP）90名を対象に配布した。

治療については、とくに軽症持続型（ステップ2）における吸入ステロイド処方率でSPEとGP間に差がみられ、ガイドライン認知度の差との関連が考えられた。医療連携についてGPは喘息診療に何らかの不安を抱えているものの基幹病院への患者紹介は「ほとんどない」との回答が半数を占めた。また、基幹病院が担うべき役割についてのSPEとGPの認識が異なることがわかった。

医療連携を通じて、患者により良い喘息診療を提供していく上では、基幹病院・かかりつけ医の役割分担を行い、意識の差を埋めていくことが重要であり、そのための仕組みを構築しなければならない。

A. 研究目的

「ぜんそく死ゼロ作戦」が始動し、わが国のぜんそく死は年間2500人を下回るまでに減少しつつあるが、いまだそれには「地域差」が存在し、とくに鹿児島県は人口あたりの喘息死亡者数が全国平均の約2倍と多い状態で推移している。

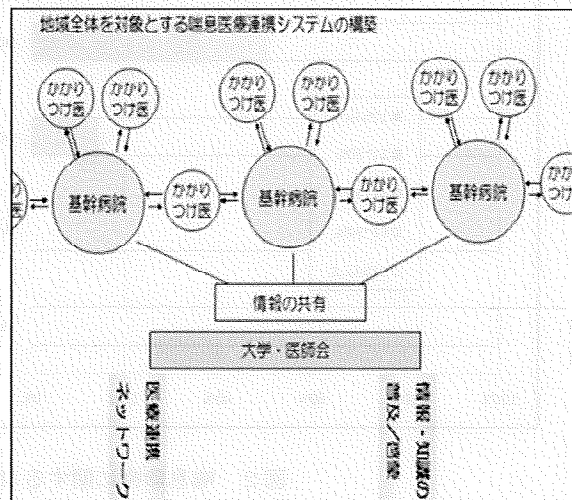
その背景にある問題として、鹿児島県は人口の高齢化率が非常に高いということや呼吸器専門医が他県に比べて少ないということがあげられる。

専門医不足を補う手立てとして、われわれは2007年に喘息医療連携システム（鹿児島県ぜんそくネットワーク）を構築した(図1)。

これは専門医と一般医との連携の中で、地域としてより充実した喘息診療を行うものである。その骨子を以下にあげる。

- ・基幹病院（専門医）とかかりつけ医（一般医）を登録したうえで役割を明確化
- ・連携情報提供書の共通化
- ・情報や知識の普及・啓蒙（地域小勉強会・ML活用）
- ・患者指導の標準化など

図1



本研究の目的は、上記の医療連携システムを発展させていくために、本システム発足後 2 年が経過した時点での現在の喘息診療および連携に関する実態を把握すること、また、それから現れる今後解決すべき課題を明確にし、行動計画を立案することである。

B. 研究方法

鹿児島県内において喘息ネットワークとして指定した 6 つの基幹病院に勤務する呼吸器内科医（専門医：SPE）19 名とかかりつけ医として登録している 90 名の一般医（GP）を対象とした。

医療連携および喘息診療に関する質問を含むアンケートを作成し、上記対象者全員に配布・回収した。

質問項目ごとに専門医、一般医のそれぞれについて集計し、検討を行った。

（倫理面への配慮）

アンケートには患者情報は含まれず、また無記名であるため、個人情報等に関する倫理上の問題は無いと考えられる。

C. 研究結果

有効回答数およびその率は、基幹病院医師 SPE 14 名；73.7%と登録かかりつけ医 GP 51 名；56.7%であった。

＜喘息診療についての質問＞

Q1 長期管理薬としてどのくらいの割合の喘息患者（成人）に「吸入ステロイド薬」を処方しているか？重症度別については、図 2 に示すように、SPE も GP もステップ 3（中等症持続型）、ステップ 4（重症持続型）の患者に対しては多くの症例に対して吸入ステロイドを処方しているものの、ステップ 1（軽症間欠型）、ステップ 2（軽症持続型）では、GP において処方率が低く、とくに基本的に長期管理薬として吸入ステロイドを服用させるべきとされるステップ 2 においては、「90%以上の患者に処方している」と回答した医師は半数に満たなかった。（※この調査研究は喘息予防・管理ガイドライン（※この調査研究は喘息予防・管理ガイドライン 2009（JGL2009）発行前であったため、重症度、ステップは JGL2006 に準拠している。）

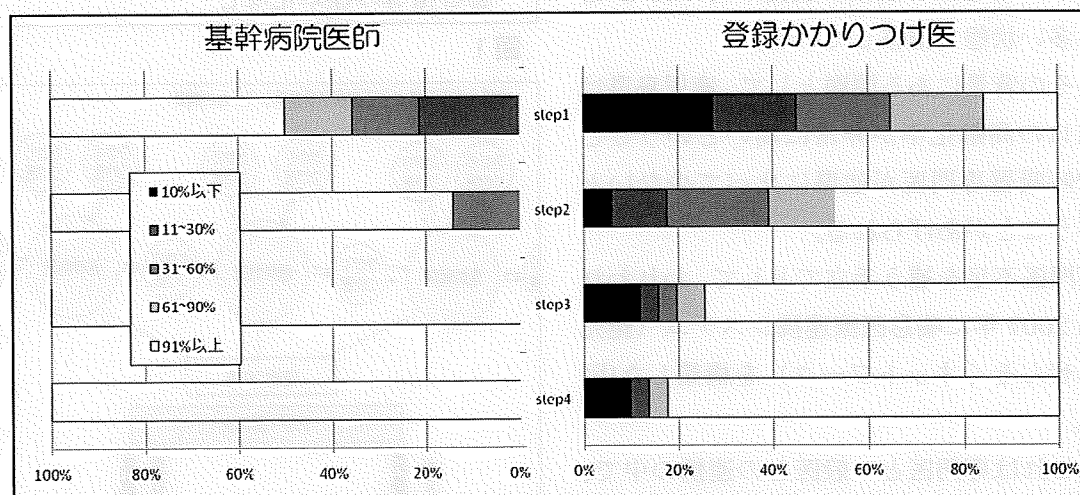


図 2 喘息診療に関する SPE と GP の比較（1）

つぎに、

Q2 吸入ステロイドだけでコントロールできないときに上乗せする薬剤の第一選択薬は何か？

については、SPE では全例が LABA と回答したのに対して、GP ではロイコトリエン拮抗薬が約半数と最も多く、ついで LABA が 4 割、また、テオフィリン薬との回答も 15% にみられた (図 3)。

Q3 喘息においてどのガイドラインを参考に診療を行っているか？

には、SPE は GINA あるいは GINA と JGL の両方と回答した医師が多かったのに対して、GP は JGL のみ、また、ガイドラインを全く知らないとの回答もあった (図 4)。

<医療連携についての質問>

Q4 GP の「基幹病院に期待する役割」、SPE の「基幹病院が担うべき役割」は何か？を問うたところ、

SPE は急性発作時の治療を第一にあげ、ついで症例に関するコンサルトの受付、喘息の診断および重症度分類の設定をあげた。

それに対して、GP が期待する役割としては、まずは時間外および不定期発作の際の患者受診の受け入れを行ってほしいとの希望が第一であり、それに急性発作時の治療、吸入や服薬の指導との回答がつづいた (図 5)。

Q5 この半年間の「かかりつけ医から基幹病院への紹介」、および「基幹病院からかかりつけ医への逆紹介」の実態を患者数として質問したところ、

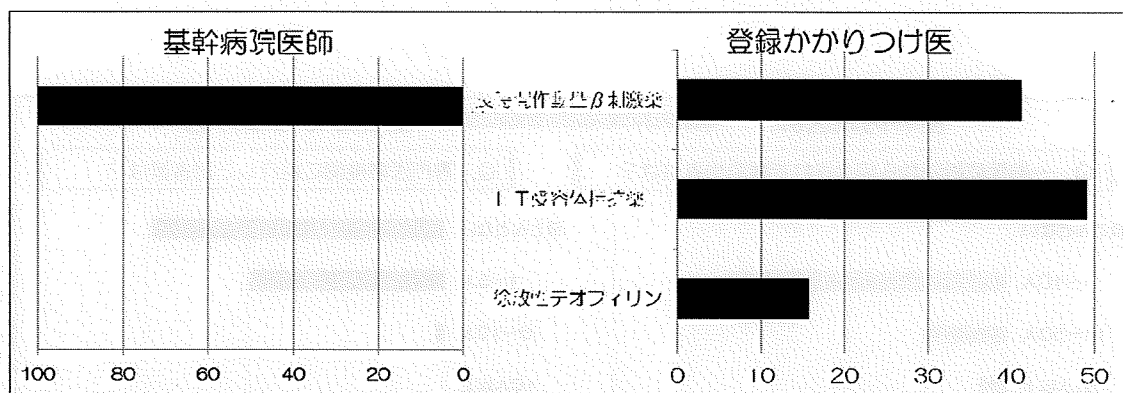


図 3 喘息診療に関する SPE と GP の比較 (2) (ICS への上乗せ第一選択薬剤)

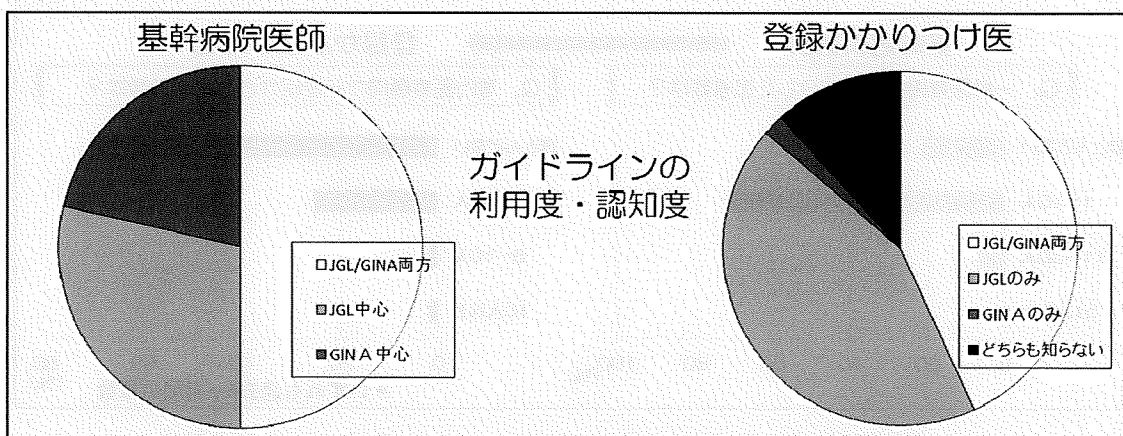


図 4 喘息診療に関する SPE と GP の比較 (3) (喘息ガイドラインの利用度・認知度)

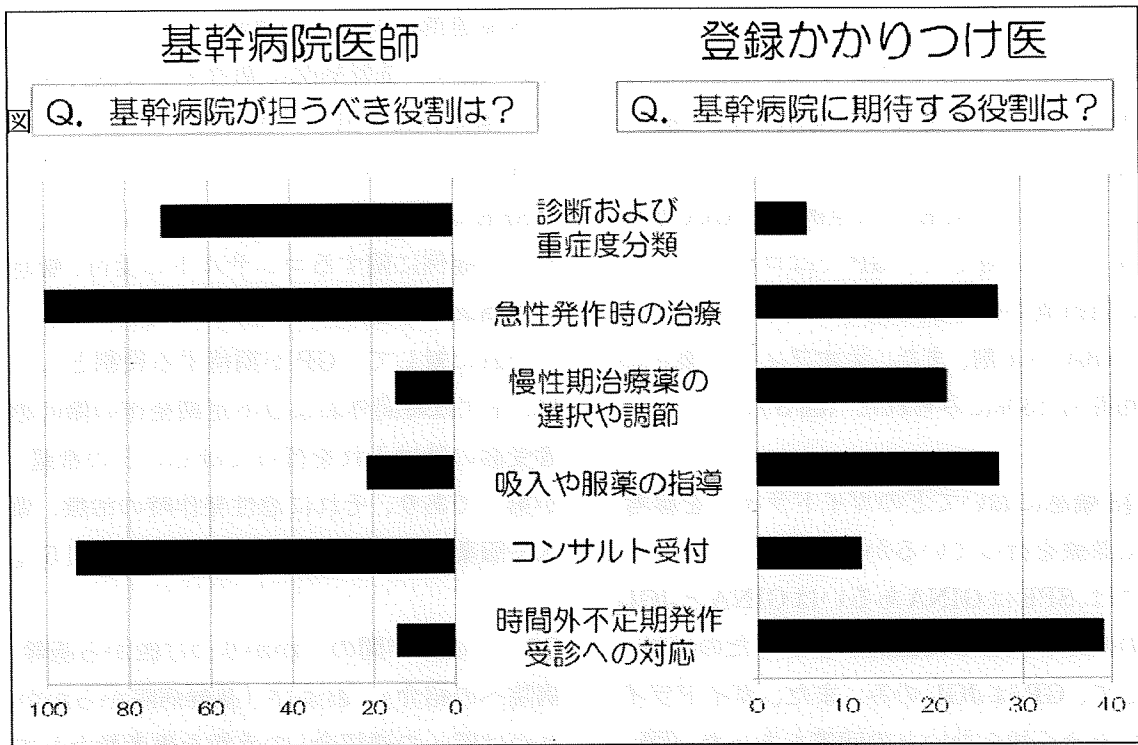


図5 医療連携（1）基幹病院に期待する（GP）担うべき（SPE）役割についての意識

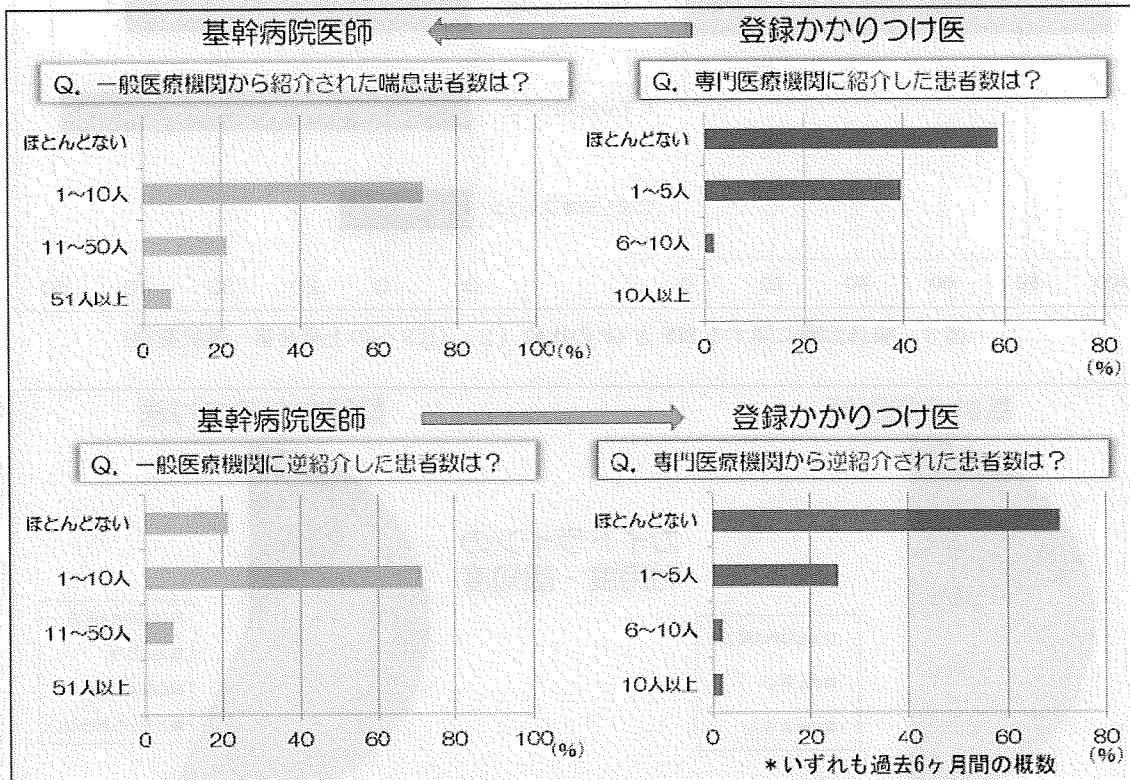


図6 医療連携（2）基幹病院とかかりつけ医間の紹介・逆紹介の実態