

201023029A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成23(2011)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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成 23 (2011) 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ゲン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、
環境中アレルゲン、モニタリング法の開発に関する研究

秋山 一男 15

3. 重症難治性喘息患者に対する抗 IgE 抗体療法（オマリズマブ）の
有効性に関する研究

足立 満 28

4. 呼気 NO の気管支喘息コントロールへの応用

棟方 充 37

5. 小児気管支喘息の重症度判定基準の作成と評価に関する研究
—鼻腔中 NO 濃度測定について—

森川 昭廣 42

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 47

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、
および個別化治療介入の評価による予後改善を目指した治療戦略の確立

近藤 直実 51

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	・ ・ ・ ・ ・ 54
9. アトピー性皮膚炎の病勢評価における TARC の有用性の検討 池澤 善郎	・ ・ ・ ・ ・ 58
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	・ ・ ・ ・ ・ 63
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	・ ・ ・ ・ ・ 67
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	・ ・ ・ ・ ・ 72
13. 『喘息死ゼロ作戦』の軌跡とその成果に関する研究 『喘息死ゼロ』達成の基盤としての薬剤師による患者吸入指導（1） 岐阜県病院薬剤師会登録全施設の病院薬剤師の実態調査に関する研究 大林 浩幸	・ ・ ・ ・ ・ 76
14. 難治性喘息患者の病態に関する研究－健常者前向きコホート研究－ 檜澤 伸之	・ ・ ・ ・ ・ 84
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	・ ・ ・ ・ ・ 88
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	・ ・ ・ ・ ・ 92

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・アレルギー学 教授

研究分担者

秋山一男 独) 国立病院機構相模原病院 院長、同 臨床研究センター センター長
足立 満 昭和大学医学部内科学講座呼吸器・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学講座 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センター 所長
眞弓光文 福井大学 理事、副学長
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・アレルギー学 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 筑波大学大学院人間総合科学研究科呼吸器病態医学分野 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、食物等アレルギーが挙げられるが、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。主題である喘息については、『喘息死ゼロ作戦』の指針の作成に続き、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。本年度も喘息死ゼロ作戦を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推進しているが、薬剤師との連携の重要性が明らかになった。さらに喘息の気道炎症を反映する新たな指標として呼気 NO (FeNO) を取り上げ、診断と治療の両面での有用性を検討している。これまでに FeNO が小児ならびに成人におけるアレルギー性気道炎症の非常に良い指標となること、慢性咳嗽患者における喘息診断に応用可能なことを明らかにし、FeNO を用いた喘息診断指針の有用性を実証した。喘息に関連する遺伝的背景の把握を目指す研究としては、薬理遺伝学を導入してロイコトリエン受容体拮抗薬 (モンテルカストの効果とその発現時期、および遺伝子多型との関連について検討し LTC4S -444 の SNP の関与を明らかにした。アレルギー疾患の診断の面からは、アレルゲンの正確な同定法を確立し、治療としての生活環境の改善の意義を明らかにする。本年度は防ダニシーツの使用と環境調整により寝具の Der1 量が 15% 以下に減量できた症例では ICS の減量、中止が可能であることを明らかにした。またアレルゲンの同定のための、SCID マウスを用いた新しい抗原誘発試験法の完成と臨床応用を確立するべく、症例を蓄積し検討を進めている。花粉症、アトピー性皮膚炎、食物ア

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ている。花粉症では、総 IgE 値、抗ダニ IgE 値、鼻汁中好酸球の有無がアレルギー性鼻炎発症の予測因子であること、アトピー性皮膚炎では TARC が重症度に関与すること、食物アレルギーでは、乳児期のダニ抗原への暴露と繰り返す RV 感染の組み合わせが喘息発症のリスクを高めることが示唆された。また重症難治性喘息における抗 IgE 抗体療法の有効性を規定する因子や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進行し、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。

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。

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、食物等アレルギーが挙げられるが、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 (FeNO) 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。

本研究班は、アレルギー疾患の臨床に携わる我が国の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、アレルギーの同定法の開発と検証なども独自のであり、我が国の専門家の叡知の集約によるブレークスルーを目指すものでもある。

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。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。平成21年度に続いて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推進する。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についても継続する。

気道炎症の指標として呼気 NO (FeNO) 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。平成21年度の成果として、成人では、1) 症状(反復する咳嗽 or 喘鳴 or 呼吸困難)、2) FeNO \geq 40ppb、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前向きに検討したところ、臨床的に有用であることが判明したが、さらに非アトピー型の症例や可逆性に乏しい固定性気流閉塞を示す症例も加えた検討を行った。また、昨年度に就学前児童を対象に喘鳴群と喘息群につ

いて検討し、FeNO は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。今年度は喘息に鼻炎を合併する事実から鼻腔中 NO (FnNO) を測定し、鼻炎との関連性を含めて検討した。喘息に関連する遺伝的背景の把握を目指す研究では、小児気管支喘息につき、薬理遺伝学を導入して個別化治療介入の評価を行った。すなわち、1才～5才の軽症持続型気管支喘息患児を対象に、ロイコトリエン受容体拮抗薬(モンテルカスト細粒4mg)を単独で4週間投与し、効果とその発現時期、および遺伝子多型との関連について検討した。アレルギー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)によりダニアレルギーについて実施する。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ギーの量(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について昨年度検討したのに続き、防ダニシーツの使用と環境調整が治療に及ぼす効果について検討した。また抗原負荷試験に代わる SCID マウスによるアレルギー同定法の確立も、薬剤アレルギー患者を対象に検討した。花粉症では、コホート研究としてアレルギー性鼻炎を対象に背景因子の解析から発症の予測因子を明らかにした。アトピー性皮膚炎では、病変の重症度と TARC との関連性を検証した。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継続した。昨年度は、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が示唆さ

れており、今年度はダニ抗原への暴露と繰り返すRV感染を中心に検討を加えた。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している。

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。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. 研究結果

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」の改訂に向けた研究

a) 成人喘息

1) 早期診断基準

成人喘息では、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 80% の診断が可能であることが昨年度の研究結果で判明した。今年度の研究では、

明らかな呼吸器疾患を有さない健常人で一秒量が 80% 未満のものでは、80% 以上の者と比べて男性が多い、喫煙者が多い（喫煙者の割合：51.2% vs. 34.1%）、喫煙指数が高い、血清総 IgE 値が高い、経年的な一秒量の低下が大きい（32.3ml/year vs. 20.8ml/year）などの特徴が認められた。健常人における一秒量の低下は、喫煙の有無にかかわらず呼吸機能の経年的な低下と関連しており、喘息や COPD のリスクを有する人を早期に同定するために有用なマーカーとなりうることが明らかとなった。すなわち、早期診断というより、発症予備群の検出について言及することを可能にする結果が得られたことになる。また、非アトピー型や可逆性に乏しい固定性気流閉塞を示す症例の検討から、これらの群では FeNO の変化量がコントロールの指標にならないことが示唆された。

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)」JGL2009 では、最重症持続型で通年性アレルゲンに感作されている患者には、オマリズマブによる抗 IgE 療法が推奨されている。そこで、その有効性の有無に関係する指標について検討し、治療の選択と重症度判定基準との関連性をもつ指標を検討した。オマリズマブ投与 20 週時の有効群 (19 名) と無効群 (8 名) との比較では、投与前の %FVC と %FEV₁ ともに有効群が有意に高かった。また、フローボリューム曲線で得られる PEF₅₀ と PEF₂₅ も有効群では無効群と比較し有意に高値を示した。本研究の結果は、最重症持続型の判定基準でリモデリングの存在を考慮することの必要性を示唆しており、適切な治療方針を選択する上で、喘息のフェノタイプの概念を

反映させることの必要性を明確にしている。

3) 早期介入による治療指針

平成 20 年に喘息の臨床症状とダニ抗原暴露量との関連について検討された成人喘息患者 32 症例の中で、50ng/m² 以上の高濃度のダニ抗原に暴露されていた 18 症例に環境整備介入を行った。介入後の寝具 Der 1 量減少率が 85% 以上の症例では ICS 治療薬減量・中止後の不変・改善症例が有意 ($p < 0.01$) に多く、Der 1 暴露量の減少が喘息治療薬の減量・中止を可能にし、環境整備を推奨することの妥当性を明らかにした。

b) 小児喘息

1) 早期診断基準

昨年度は、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とを鑑別するのに有用であることが示された。今年度は、鼻腔中 NO 濃度 (FnNO) を測定し、FeNO と比較した。健康小児の FnNO の集積がないので成人で非喘息非鼻炎群 (n=14) を比較対象として解析したところ、小児群 (n=23; 喘息 20 名で鼻炎合併 15 名、鼻炎のみあり 2 名) で FnNO が有意に高値を示した ($p < 0.05$)。鼻炎は喘息の発症および増悪に関与することから、FnNO の測定は喘息の危険因子である鼻炎の早期診断に有用で、喘息の 2 次、3 次予防につながる可能性が示唆された。

2) 重症度判定基準と治療介入の基準

今年度は、主治医判断で乳児喘息と診断された 127 名 (96 名で長期管理薬開始) を解析対象とした。追跡調査時の重症度について、ステロイド全身投与を要した発作頻度を加味して判断した場合と、単に発作頻度のみで判定した場合とでは 127 名中 15 名

11.8% が過小評価される結果となった。長期管理薬が開始となった児の約 1/4 は投与開始までに全身性ステロイド投与を要する発作エピソードを複数回経験しており、日本小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 (JPGL2008) では全身性ステロイド投与の基準が低く設定されている可能性、あるいは、長期管理の適応を決定するための喘息重症度の評価に発作強度があまり加味されていない可能性が考えられた。

c) 花粉症/アレルギー性鼻炎

1) 早期診断、重症度判定、早期治療介入

昨年度のスギ花粉症に限定した検討では、平成 17 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 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。今年度は、千葉大学医学附属病院小児科のアレルギー専門外来に小児喘息、アトピー性皮膚炎、あるいは食物アレルギーで通院中の患児の保護者に依頼して、同じく耳鼻咽喉科外来での定期診察を行い、小児科と耳鼻科とで経過を追った。経過中喘息を発症した者は 12 名で、ダニハウスダストに対する感作を認めた。またアレルギー性鼻炎を発症した者は 20 名で、総 IgE の値、ダニハウスダスト IgE の値、鼻水中好酸球の有無が発症の予測因子であった。喘息発症の危険因子でもあるアレルギー性鼻炎は、IgE 値上昇の抑制、アトピー性皮膚炎の良好なコントロールがその発症抑制につながることを示唆された。

d) アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎 (AD) 患者 60 名において、経時的な皮疹の観察と血清 TARC

(thymus and activation-regulated chemokine/CCL17)値、好酸球数、総 IgE 値の測定を施行し、皮疹の重症度と検査値の変動との関係を解析した。皮疹の改善とともに TARC が低下したにもかかわらず、IgE や好酸球数が不変または上昇している患者が存在した。これは IgE や好酸球数は他のアレルギー性疾患（花粉症、喘息など）の影響を受けるが TARC はこれらの影響を受け難いことを反映している。TARC は他の検査値と比較して AD の重症度をより鋭敏に反映することから、臨床経過の客観的把握や治療効果の評価において、現時点での最も有用な AD のバイオマーカーであると考えられた。

e) 食物等アレルギー

食物アレルギー (FA) の関与する乳児アトピー性皮膚炎 (AD) 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。現在 2 歳半を過ぎている 67 名 (BA 発症 14 名; 喘息発症率=20.9%、喘鳴あり 7 名、喘鳴なし 46 名) について検討した結果、FA 患者からの BA 発症例では末梢血好酸球数は高値が持続し、より多くのダニ抗原に暴露され早期に感作が成立していることが明らかとなった。BA 発症までの呼吸器ウイルス感染症に関しては、ライノウイルス (RV) が明らかに多かった。アトピー素因の強い乳児において、ダニ抗原への暴露と RV 感染の組み合わせが BA 発症のリスクを高める可能性が示唆された。また、薬物アレルギーでみられるアナフィラキシーにおいて、抗ヒト IgE 抗体 (オマリズマブ) による *in vitro* の好塩基球感作阻害実験を施行し、IgE 抗体の関与を証明した。患者に対して抗原を投与することなく、患者血清を用い

ることで特異的 IgE 関与を証明できたということは、アナフィラキシーの病態解析において極めて有用と考えられる。

2. 『喘息死ゼロ作戦』の実行に関する研究
『喘息死ゼロ』達成のため、患者に対する確な吸入指導を継続的に行うことが重要である。岐阜県病院薬剤師会協力を得て、岐阜県下登録の全施設 99 病院薬局を対象に、患者吸入指導に関するアンケート調査を行った。回答のあった 98 施設中 76 施設 (77.5%) で吸入指導が行われ、65 施設 (65.7%) で薬剤師が吸入指導を行っていた。しかし、8 割以上の薬剤師が吸入指導の効果と重要性を認識しているものの、その指導形態や方法に統一性が無く、指導経験も不均一で、指導に自信がある者は 56.0%であった。今後、『喘息死ゼロ作戦』をさらに展開する上で、薬剤師の行う吸入指導は非常に重要であり、薬剤師対象の積極的な教育活動を行うことが求められる。また、鹿児島県での薬剤師 180 名を対象とする調査では、医薬 (病薬) 連携については、ほぼ全員が重要ととらえているものの半数以上が処方医との情報交換を全く行っていなかった。また、45%がとくに薬剤師から医師への情報提供を「難しいと感じたことがある」と回答した。薬剤師の喘息診療への意識は高く、病薬連携への協力にも意欲的であるが、情報が十分でないことと医師とのコミュニケーションが不足していることから満足出来る連携ができていないことが明らかとなった。病診連携とともに病薬連携のシステムを構築することが必要である。

吸入ステロイド薬の普及により喘息死数は減少しつつあるが、喘息死の 90%は高齢者で占められており、高齢者喘息への対策

は『喘息死ゼロ作戦』における非常に重要なテーマである。近畿大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科通院中の喘息患者104名（65歳以上の高齢患者群54名、65歳未満の非高齢患者群50名）に対して、高齢者にも負担の少ないインパルスオキシレーションシステム（IOS）を用いて気道抵抗を測定し、各群間で比較検討した。その結果、高齢患者群では非高齢者群と比較してR5（全気道抵抗）とR5-R20（末梢気道成分）の高いことが分かった。また十分に理解するまで吸入指導を行った高齢者喘息症例では、指導後半年から1年間に渡って症状の改善とIOSの結果の改善が得られた。高齢者喘息に対しては、末梢気道をターゲットにした対策を考慮すること、吸入薬のアドヒアランスが不十分なときには吸入指導を繰り返すことが大切である。

3. 基礎的研究

a) 喘息に関連する遺伝的背景の把握

小児気管支喘息につき、薬理遺伝学を導入して個別化治療介入の評価を行った。すなわち、対象は1才～5才の軽症持続型気管支喘息患児で、ロイコトリエン受容体拮抗薬（モンテルカスト細粒4mg）を単独で4週間投与し、気管支喘息症状の改善効果を喘息日誌とQOL調査票で評価し、効果発現時期を確認し、さらに遺伝子多型との関連について検討した。その結果、LTC4S-444がAAに比べてACの方が日中の咳や夜間の咳、QOLについて改善が良好である傾向が示され、個別化治療介入の重要性が示唆された。

b) 環境中のアレルゲン量の測定

ダニアレルゲン感作成人喘息患者45症例を対象とし、Der 1個人暴露量を経時的に皮膚および寝具で、高感度蛍光ELISA法

を用いて定量した。一般にDer 1量は冬季に減少するが、冬季に減少しないあるいは増加する症例では冬季の臨床症状の増悪を認めた。冬季に増悪する成人アトピー型喘息ではダニ抗原が通年性に影響する可能性を示唆する結果であった。

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LVFXとABPCにそれぞれアレルギー反応を呈した患者から得たリンパ球を移入し、抗原誘発試験を行ったところ、肺で炎症細胞の浸潤やサイトカイン産生の誘導がみられた。さらに症例を蓄積して検討し、臨床応用を目指している。

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、具体的な作戦実行に際しての問題点とその解決についての貴重なデータが得られている。『喘息死ゼロ作戦』の実行に関する指針を改訂し、完成度を高める上で極めて有用と考えられる。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は明らかになっているが、非アトピー型や可逆性に乏しい固定性気流閉塞を示す症例では、FeNOの変動がコントロールの指標にならないことが示唆された。このことは、喘息のフェノタイプ分類の必要性を示唆するものであり、今後の方向性を示すものである。スギ花粉症では50歳がスギ花粉感作の分岐点であることが示されていたが、小児で発症し喘息の危険因子という位置付けにあるアレル

ギー性鼻炎の発症予測因子の結果は、発症を予防する方策のヒントとなるものである。すなわち、ダニ抗原への曝露の抑制と併存するアトピー性皮膚炎のコントロールがアレルギー性鼻炎の発症抑制につながることを明らかにしている。アトピー性皮膚炎では、高い疾患特異性で皮疹の状態を反映する客観的指標として TARC が有用であることが明らかになった。これは臨床的に有用な成果である。食物アレルギーでは、アトピー素因の強い乳児においてダニ抗原への暴露と RV 感染の組み合わせが喘息発症のリスクを高める可能性が示唆されており、喘息発症の二次予防策を立てる上で貴重な知見である。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・変異のパネル化が行われた。そして、喘息の重症化関連遺伝子としては、TSLP の転写亢進と喘息発症とに関連を示す SNP が喘息の重症化にも関連することが示された。さらに今年度は、薬理遺伝学を導入して個別化治療介入の評価を行い、ロイコトリエン受容体拮抗薬(モンテルカスト細粒 4 mg) の効果と LTC4S-444 の SNP との関係が示され、個別化治療介入の重要性が示唆された。環境中のアレルギー量の測定では、皮膚と寝具における室内塵 Der f1 量は喘息重症度と正の相関を示し、さらに積極的に環境整備介入を行うと、介入後の寝具 Der 1 量減少率が 85%以上の症例では ICS 治療薬減量・中止後の不変・改善症例が有意($p < 0.01$)に多いことから、環境整備を推奨することの妥当性を明らかにしたことは今後につながる発見である。免疫不全 SCID マウスに患者から得たり

ンパ球を移入し、抗原誘発試験を行う実験系では、ヒトと同じアレルギー反応を再現するためには、さらに工夫を要すると考えられる。次年度の課題である。

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

申請したプロジェクト研究計画に沿って、各班員が精力的に研究を進めている。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が、それに向かって行くための基盤となる、前年度までの早期診断・早期治療に関する研究成果が既に妥当性と高い実用性を持って構築されていることから、各班員の研究の更なる積み重ねにより今後最大限の効果が上げられるものと大いに期待される。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、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や薬理遺伝学の臨床応用法の確立は、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。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、とくに昨今の厳しい経済状況を考慮すると、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. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案特許 | 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。我々は昨年度までに免疫不全マウスを用いた検討を開始し、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 の存在を示した。今年度においては実際の薬剤アレルギー患者のヒト化マウスを作成して、抗原チャレンジ後に BAL の細胞分画や直腸温の変化を認めた。しかし、抗原や発症機序により実験条件の設定が異なる可能性が想定された。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な同定および、発症機序の解明に有用と考えられるので、詳細な実験条件の検討をさらに進めていき、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の応用化を目指したい。

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。

我々は平成 20 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。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。平成 22 年度は、実際の薬物等アレルギー患者のヒト化マウスを作成し、ヒトにおけるアレルギー反応を再現できるか検討を行った。

B. 研究方法

NOD SCID マウスに対して薬物等の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。原因抗原の最終投与

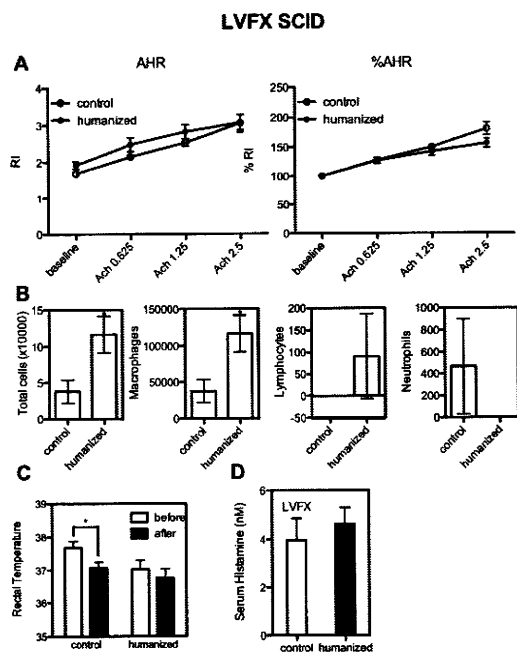
前後には直腸温を測定し、24 時間後に全身麻酔下で気道抵抗を測定、アセチルコリン刺激による気道過敏性を測定し、BAL 中の細胞比率(マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球)およびサイトカイン濃度、肺の病理組織を検討した。

C. 結果

実験を行った各症例の原因薬・食物と結果は以下の通りである。

【症例 1】LVFXによるアナフィラキシー症例

症例は49歳男性。気管支炎症状に対して用いられたLVFX内服によりアナフィラキシーを発症し、皮膚テストにより原因が明らかとなっている。コントロールマウス n = 5、ヒト化マウス n = 7を用いて解析した(図1)。ヒト化マウスにおいてBALの総細胞数やマクロファージ、リンパ球の増加は見られたが、LVFX投与で血清ヒスタミン濃度や直腸温に有意な変化は認めなかった。



のヒト化マウス

A 気道過敏性、B BAL細胞数、C 抗原投与前後の直腸温、D 血清中ヒスタミン値 (* p < 0.05)

【症例 2】ABPC/STBによる薬疹症例

症例は女性。肺炎に対して用いられたABPC/STBによると思われる皮疹を認めた。コントロールマウス n = 5、ヒト化マウス n = 8を用いて解析した(図2)。ヒト化マウスにおいて、BALのリンパ球増加を認めたが、原因薬投与後直腸温や血清ヒスタミン濃度の変化は見られなかった。

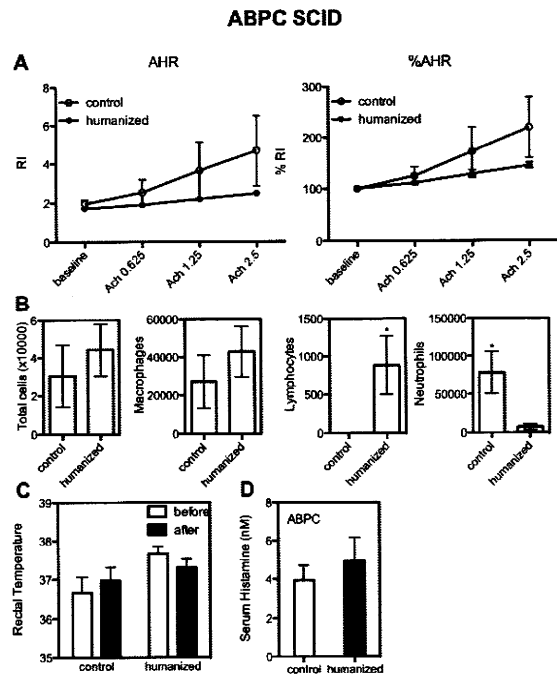


図2 ABPCによるアナフィラキシー症例のヒト化マウス

A 気道過敏性、B BAL細胞数、C 抗原投与前後の直腸温、D 血清中ヒスタミン値(* p < 0.05)

症例 3 : ダイズによるアナフィラキシー症例

症例は女性。大豆製品の経口摂取によりアナフィラキシーを発症し、皮膚テストに

より原因と確定している。コントロールマウス n = 6、ヒト化マウス n = 10を用いて解析した。(図3)。ヒト化マウスにおいてBALのリンパ球、好中球の増加を認め、エダマメ投与後に有意ではないが血清ヒスタミン濃度の上昇がみられた。

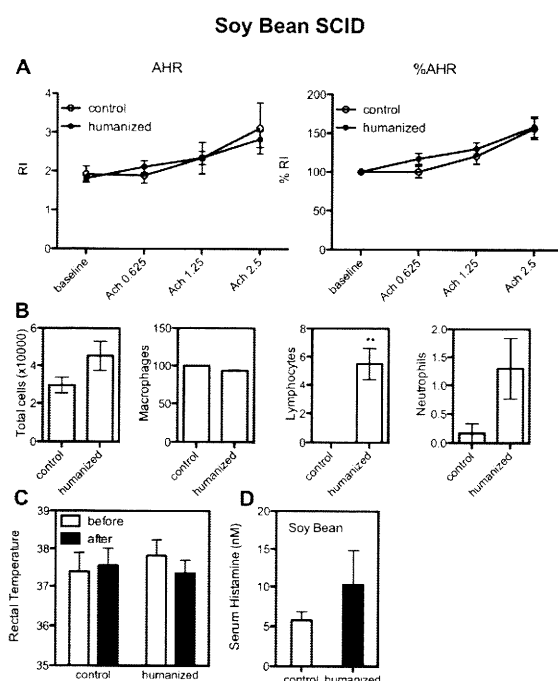


図3 ダイズによるアナフィラキシー症例のヒト化マウス

A 気道過敏性、B BAL細胞数、C 抗原投与前後の直腸温、D 血清中ヒスタミン値 (** p < 0.01)

上述のようにそれぞれの症例において、AHR、BAL細胞数、直腸温の変化、血清ヒスタミン値に一定の傾向は認められなかったが、アナフィラキシーを発症した症例をドナーとするヒト化マウスにおいては抗原投与後に血清ヒスタミンの若干の上昇を認めた。また、それぞれのマウスにおけるBAL中サイトカイン濃度 (LUMINEXにより測定) および肺病理所見 (HE染色およびPAS染色にて評価) においても一定の傾向は認

められなかった。

D. 考察

昨年度までの基礎検討により、Der f 感受性喘息患者のヒト化マウスにおいて、高濃度の抗原チャレンジにより気道過敏性亢進を認めることを確認した。しかしながら、今年度進めた薬物等アレルギー、食物アレルギー患者のヒト化マウスにおいては、測定、評価し得た項目において、一定の傾向を認めることはできなかった。その主な理由としては、この新しい抗原曝露誘発試験では条件設定が難しいことが挙げられる。昨年までの検討ではダニ抗原 Der f 1 を用いる際は我々が通常行う実験条件で進める事ができたが、薬物や食物に関しては個々の症例により原因抗原の性状や症状出現の閾値、アレルギー症状の発現様式が異なるため、それぞれの症例で条件設定が異なる可能性が高い。至適チャレンジの量や期間もそれぞれの症例で異なる可能性がある。それらの一つ一つの条件を設定するには、例数を重ねる中で、あらかじめIgE依存性の過敏症状を起こす症例、即時型皮膚反応陽性が確認されている症例といった、機序が共通と思われる症例で条件設定や判定に適したアウトカムを確立する事が望ましいと考えられる。

この抗原曝露誘発試験が実用化されれば、重症アナフィラキシー症例などにおいて、安全かつ確実に原因を同定できる非常に有効な手段となる。そのためにも様々な症例についてさらに詳細な検討を加えていきたいと考えている。

E. 結論

マウスを用いた本研究の手法は、アレルギー

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。抗原や発症機序ごとに、実験条件が異なると考えられるので、これを今後克服し、検討を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) Suzukawa M, Yamaguchi M, Ikura 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* 30(3):181-185, 2010.
 - 2) Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Nagase H, Ohta K. A case of anaphylactic reaction following Matsutake mushroom ingestion: Demonstration of histamine release reaction of basophils. *Allergol Int* 59(4): 417-419, 2010.
 - 3) Suzukawa M, Nagase H, Ogahara I, Han K, Tashimo H, Shibui A, Koketsu R, Nakae S, Yamaguchi M, Ohta K. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation and cytokine synthesis of human basophils. *J Immunol* 186(9):5254-5260, 2011.
 - 4) Han K, Suzukawa M, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nakase Y, Toda T, Nagase H, Ohta K. The in vitro effects of advanced glycation endproducts (AGEs) on basophil functions. *Int Arch Allergy Immunol*, in press.
 - 5) 大田健. 最新の喘息ガイドラインのポイント 成人喘息のガイドライン. *医学のあゆみ* 233(1):15-18, 2010.
 - 6) 大田健. 重症喘息と喘息死の現況と対策 わが国の喘息死の現況. *Mebio* 27(9): 27-33, 2010.
 - 7) 大田健. 最新の喘息予防・管理ガイドライン JGL2009. *東京都医師会雑誌* 63(5):596-600, 2010.
 - 8) 大田健. 最新の喘息予防・治療ガイドライン 2009(JGL2009)に沿った成人喘息の治療. *日本薬剤師会雑誌* 62(10):1305-1308, 2010.
 - 9) 大田健. 臨床最前線 最新の喘息予防・管理ガイドライン. *JGL2009. Allergia Trends* 12(2):21, 2010.
 - 10) 大田健. 喘息予防・管理ガイドライン 2009 JGL2009 のポイント. *日本病院薬剤師会雑誌* 46(9): 1237-1239, 2010.
- ### 2. 学会発表
- 1) 大田健. 喘息治療の現状と将来展望 Best Strategy を考える;喘息治療の現状 Best Strategy を考える. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会. *アレルギー*59(9-10):1290, 2010.
 - 2) 大田健. アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 今後の方向性と展望 喘息予防・管理ガイドライン 今後の方向性と展望. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会. *アレルギー*59(9-10): 1228, 2010.
 - 3) 大田健. アレルギー性呼吸器疾患の過去・現在・未来. *日本呼吸器学会雑誌* 48(特別号):75, 2010.
 - 4) 戸田貴子、原 麻恵、小島康弘、竹澤智湖、山村浩一、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、中野純一、長瀬洋之、山口正雄、鈴木直仁、大田健. マツタケによりアナフィラキシー症状を呈し、prick to prick test と好塩基球脱顆粒試験で陽性を示した1例. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会. 平成22年5月8-9日. 抄録: *アレルギー*、59(3,4):454, 2010. 京都
 - 5) 鈴木真穂、Han Kaiyu、山口正雄、杉本直也、中瀬裕子、戸田貴子、原 麻恵、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、鈴木直仁、大田 健. ミニワークショップ. Advanced glycation endproducts (AGEs) がヒト好塩基球に及ぼす作用の解析. 第60回日本アレルギー学会秋季

学術大会。平成 22 年 11 月 25～27 日。
アレルギー、59(9, 10):1363, 2010.

- 6) 戸田貴子、長瀬洋之、原 麻恵、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、大田 健。呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の疾患特異性の検証。第 20 回国際喘息学会日本・北アジア部会。平成 22 年 7 月 2～3 日。東京。抄録：20th Congress of Interasma Japan North Asia (p67)
- 7) 戸田貴子、山口正雄、中瀬裕子、杉本直也、原 麻恵、小島康弘、吉原久直、竹澤智湖、山村浩一、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、中野純一、長瀬洋之、鈴木直仁、大田 健。マツタケによりアナフィラキシー症状を呈し、prick-to-prick test と好塩基球ヒスタミン遊離試験で陽性が確認された 1 例。第 41 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会。平成 22 年 7 月 16～17 日。高崎。抄録：職業・環境アレルギー誌、18(1):41, 2010.
- 8) 戸田貴子、長瀬洋之、神山麻恵、中瀬裕子、杉本直也、鈴木真穂、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、中野純一、山口正雄、鈴木直仁、大田 健。非喘息性呼吸器疾患における呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定の意義。第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会。平成 22 年 11 月 25～27 日。東京。抄録：アレルギー、59(9, 10):1371, 2010.
- 9) 山口正雄、佐渡賢太、中瀬裕子、杉本直也、戸田貴子、原 麻恵、小島康弘、竹澤智湖、吉原久直、鈴木真穂、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、長瀬洋之、鈴木直仁、大田 健。手術開始時にアナフィラキシーショックを発症し、即時型皮膚反応検査を施行した一例。第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大

会。平成 22 年 11 月 25～27 日。東京。
抄録：アレルギー、59(9, 10):1447, 2010.

- 10) Koketsu R, Suzukawa M, Kawakami A, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C, Hirai K, Yamamoto K, Ohta K, Yamaguchi M. Priming of human basophils by low levels of anti-FceRI α -chain mAb. 14th International Congress of Immunology, August 22-27, 2010 Kobe.
- 11) Toda T, Yamaguchi M, Nakase Y, Sugimoto N, Suzukawa M, Kamiyama A, Yoshihara H, Kuramochi M, Tashimo H, Arai H, Nagase H, Ohta K. Matsutake Mushroom-induced anaphylactic reaction: The patient's nonreleasing basophils showed antigen-induced histamine release after 3-day treatment with IL-3. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting- March 12 - 18, 2011.
- 12) Suzukawa M, Yamaguchi M, Han K, Toda T, Nagase H, Ohta K. The role of advanced glycation endproducts (AGEs) on basophil functions. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) annual meeting- March 12 - 18, 2011.

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

研究分担者 秋山一男 独立行政法人国立病院機構相模原病院 院長
研究協力者 釣木澤尚実、齋藤明美、押方智也子、中澤卓也、粒来崇博、三井千尋、谷本英則、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について比色法を蛍光法に改良し、二次抗体をマウスモノクローナル抗体からウサギポリクローナル抗体に変更することでダニアレルゲンの定量が 1pg/ml まで測定可能な高感度蛍光 ELISA 法を確立した。また昨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量を測定し、定量性、感度などの基礎検討を行い、シャーレ法、テープ法による試料中 Der 1 量のいずれの間にも有意な相関が認められ、各季節間の Der 1 量はいずれの方法においても有意な相関が認められ、Der 1 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り定量性に優れていることを明らかにした。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、寝具、室内塵中の Der1 量は喘息重症度と正の相関を認め、寝具 Der 1 量は PEF 週内変動と、また寝具、室内塵中 Der1 量は呼気 NO と正の相関を認め、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を明らかにした。本年度の研究では 2008 年症例を対象とし、寝具 Der 1 量が 50ng/m² 以上の高濃度のダニ抗原に暴露されていた 18 症例を対象とし、超極細繊維敷フトン・枕カバーを使用し、寝具への掃除機掛けや寝室内の掃除頻度を増やし、かつ無症状安定例では喘息治療薬（ICS）を減量・中止とする環境整備介入を行った。3 カ月後の皮膚、寝具、室内 Der 1 量はいずれも減少し、特に介入後の寝具 Der 1 量減少率が 85% 以上の症例は ICS 治療薬減量・中止後の臨床症状悪化症例と比較して、不変・改善症例が有意に多かった (p<0.01)。また 2009 年度のダニアレルゲン感作成人喘息患者 45 症例を対象とし、テープ法による Der 1 個人暴露量を経時的（秋季；8-10 月、冬季；12-2 月）に皮膚および寝具から採取し、臨床症状と比較検討した。結果、自然経過では Der 1 量は秋季に増加、冬季に減少するが、Der 1 量が冬季/秋季>1（冬季に増加）した症例では冬季の臨床症状ありの症例が多く、冬季に Der 1 量が多い症例は、秋季と比較して冬季に明らかに増加（秋季の平均値以上：皮膚 \geq 15ng/m²、寝具 \geq 30ng/m²、室内 \geq 136ng/m²/week）した症例が多かった。また環境整備点数と皮膚、寝具、寝室内の Der 1 量は秋季、冬季ともに皮膚、寝具において負の相関を認めた。以上の結果から、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、自然経過では Der 1 量は秋季

に増加、冬季に減少するが冬季に増加する症例では冬季の臨床症状と相関を認め、ダニ抗原は通年性アレルゲンとして重要であることを明らかにした。また環境整備により Der 1 暴露量が減少し、喘息治療薬の減量・中止を可能にす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、ICS (inhaled corticosteroid) が抗炎症薬の第一選択薬であるという認識は一般的になり、ICS 治療が普及するにつれ成人喘息の治療・管理が比較的容易になった。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、薬物治療介入を前提とした上での環境調整・整備の指標として、環境中アレルゲンの暴露量をモニタリングする方法を検討している。従来の掃除機法が必ずしも暴露量を反映しているとは限らず、空気中や皮膚表面のアレルゲン量を測定するためには Sandwich ELISA の高感度化が必要である。従来の ELISA 法から二次抗体をマウスモノクローナル抗体からウサギポリクローナル抗体に変更、さらに比色法を蛍光法に変更することで 1pg/ml まで測定可能な高感度蛍光 ELISA 法を確立することができた。

また 2008 年度の本研究では成人喘息でダニアレルゲン感作 42 症例を対象とし寝具表面、皮膚表面および室内塵中のダニアレルゲン (Der 1 : Der p 1+Der f 1) 量を高感度蛍光 ELISA 法により測定し、定量性、感度などの基礎検討を行い、さらに臨床研究として経時的にダニアレルゲン個人暴露量を測定し臨床的各種パラメーターとの対比検討を行った。42 症例の内、39 症例は

ICS 治療を行いながらも「コントロール良好」を維持する管理良好群であった。皮膚、寝具、室内塵中 Der 1 量は喘息重症度とは正の相関を認め ($p < 0.01$)、寝具 Der 1 量は PEF 週内変動 ($p < 0.05$) と、また寝具、室内塵中 Der 1 量は呼気 NO ($p < 0.05$) と弱い正の相関を認めた。これらの結果から、薬物治療を行い、管理良好な症例であっても成人喘息においてはダニアレルゲン暴露の影響を受けることが示唆された。

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。また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。本年度の研究は成人喘息患者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、(1) 2008 年エントリー症例 (管理良好症例) は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 Der 1 量を測定し臨床症状と対比検討 (介入試験) を行い、(2) 2009 年エントリー症例 (管理不良症例を含む) を対象とし、秋季、冬季に寝具表面、皮膚表面および室内塵中の Der 1 量を測定し、臨床症状および各種パラメーターとの対比検討を行った。