

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

呼気 NO の気管支喘息コントロールへの応用

| | | | |
|-------|-------|------------------|-------|
| 研究分担者 | 棟方 充 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 教授 |
| 研究協力者 | 佐藤 俊 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 助教 |
| | 福原 敦朗 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 助手 |
| | 斎藤 純平 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 学内講師 |
| | 二階堂雄文 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 助手 |
| | 猪腰 弥生 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 助手 |
| | 福原奈緒子 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 助手 |
| | 石井 妙子 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 助手 |
| | 王 新涛 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 特別研究員 |
| | 谷野 功典 | 福島県立医科大学呼吸器内科学講座 | 講師 |

研究要旨

気管支喘息の治療コントロールにおける呼気一酸化窒素の有用性を検討するため、当科で気管支喘息にて通院中の患者に対し引き続く 2 点間の自覚症状 (ACT), 呼吸機能 (FEV₁), 呼気 NO (FeNO) の変化を検討した。気管支喘息の治療経過において FeNO の変化は、ACT や FEV₁ の変化と有意な負の相関を認めた。しかし、非アトピー型の症例や固定性気流閉塞をきたす症例については、FeNO の変化量は他指標の変化量と相関を認めず、コントロールの指標としては更に検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

気管支喘息管理における呼気 NO (FeNO) の有用性を検討する。外来患者で FeNO 測定を行い、呼吸機能検査、Asthma control test (ACT) スコアなどのその他の喘息管理指標と比較する。また、今後携帯用 NO 測定器の導入を視野に入れ、FeNO を指標とする自己管理戦略を確立する。

B. 研究方法

当科通院中の気管支喘息患者に対して、その治療経過中、以下の 3 検査を継続的にを行い、FeNO の臨床的有用を検討する。

FeNO

呼吸機能 (FEV₁)

Asthma Control Test (ACT)

今回の検討ではこれまで集積された症例に関し、引き続く 2 ポイントでの測定結果を治療導入・強化群、治療維持、休薬・減量群の 3 群に分け、FeNO と他の検査所見の変化を比較検討した。

またそれぞれの変化量について相関の有無を検討した。変化量の検討については、全体での検討に加えて、アトピー型、非アトピー型、固定性気流閉塞の有無に対象を分類して検討した。

FeNO 測定は据置型測定機 NA623N® (紀本電子工業社製) を使用した。

各測定値、質問票の点数の 2 点間の比較は paired t test, 各測定値変化量の関連検討は Pearson 積率相関を用い、P 値が 0.05

未満を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究における FeNO 測定は、本学倫理委員会での承認を得、被検者の同意を得て施行された。

C. 研究結果

当科へ通院中の気管支喘息患者 55 人 (86 例) で検討された。対象の内訳は、男性 19 人・女性 36 人、身長 (平均±SD) 158.3±9.8cm、体重 58.3±12.4kg、喫煙歴：非喫煙者 39 人・既喫煙者 10 人・現喫煙者 6 人、アトピー素因：あり 35 人・なし 20 人 (アトピーは血液検査にて総 IgE 250 IU/ml 以上または雑草・イネ・ヒノキ・カモガヤ・ダニ・ハウスダスト・スギ・ネコ・イヌ・カンジダ・アスペルギルス・アルテルナリアの抗原特異的 IgE のうち 0.70 U_A/ml (クラス 2) 以上が 1 つ以上存在することをアトピー陽性と定義)、固定性気流閉塞：あり 13 人・なし 42 人 (固定性気流閉塞は気管支拡張薬吸入後の 1 秒率が 70%未満を陽性と定義)。

2 点間 (前・後) の測定値の変化を全例と治療状況別に治療導入・強化、治療継続、治療減量・終了に分類したものを以下に示す。(表 1)

(表 1) 各パラメーターの 2 点間の変化

| 全例 (n=86) | 前 | 後 | p |
|----------------------|-------------|-------------|---------|
| FeNO (ppb) | 56.8 (52.1) | 57.9 (75.5) | 0.818 |
| FEV ₁ (L) | 2.08 (0.81) | 2.13 (0.83) | 0.105 |
| ACT (points) | 21.3 (4.3) | 22.9 (2.8) | <0.001* |
| Mean (SD), * p<0.05 | | | |

治療導入・強化 (n=18)

| | 前 | 後 | p |
|----------------------|-------------|-------------|--------|
| FeNO (ppb) | 80.9 (58.0) | 61.0 (63.6) | 0.064 |
| FEV ₁ (L) | 1.82 (0.96) | 2.10 (1.05) | 0.032* |
| ACT (points) | 17.2 (5.2) | 22.2 (3.6) | 0.001* |
| Mean (SD), * p<0.05 | | | |

治療継続 (n=56)

| | 前 | 後 | p |
|----------------------|-------------|-------------|--------|
| FeNO (ppb) | 53.3 (52.7) | 61.8 (85.7) | 0.181 |
| FEV ₁ (L) | 2.19 (0.77) | 2.18 (0.80) | 0.587 |
| ACT (points) | 22.1 (3.6) | 23.0 (2.8) | 0.039* |
| Mean (SD), * p<0.05 | | | |

治療減量・終了 (n=12)

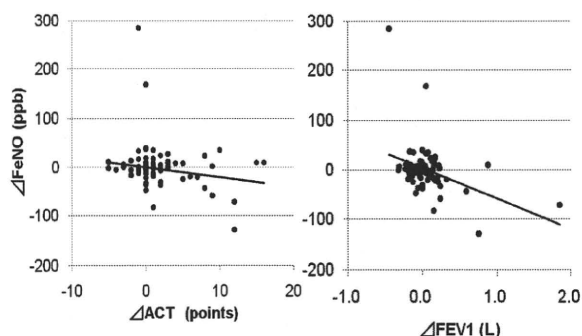
| | 前 | 後 | p |
|----------------------|-------------|-------------|-------|
| FeNO (ppb) | 36.9 (21.4) | 35.1 (18.7) | 0.684 |
| FEV ₁ (L) | 2.00 (0.69) | 1.99 (0.69) | 0.703 |
| ACT (points) | 22.8 (1.3) | 23.7 (1.6) | 0.761 |
| Mean (SD), * p<0.05 | | | |

全例または治療継続群での検討では、ACT スコアが有意な改善を認めていたが、FeNO、FEV₁ には有意差を認めなかった。治療導入群では、FEV₁、ACT スコアで有意な改善を認めたが、FeNO は低下傾向を認めたものの有意ではなかった。

次に、2 点間の変化量をそれぞれ、 Δ FeNO (ppb)、 Δ FEV₁ (L)、 Δ ACT (points) とし、それぞれの相関の有無を検討した。

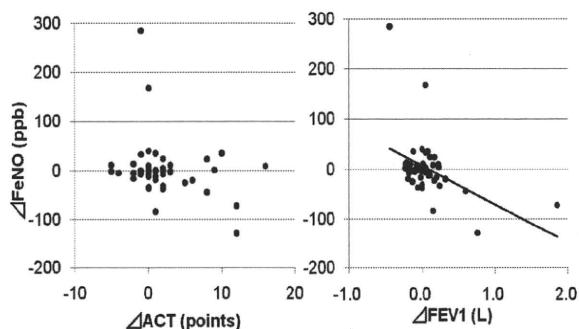
全例において、 Δ FEV₁ と Δ ACT は有意な正の相関を認めた ($r = 0.603$, $p < 0.001$)。一方 Δ FeNO は Δ ACT ($r = -0.226$, $p = 0.037$) と Δ FEV₁ ($r = -0.390$, $p < 0.001$) それぞれと有意な負の相関を認めた。(図 1)

(図1) 全例での Δ FeNOと Δ ACT, FEV₁の関係



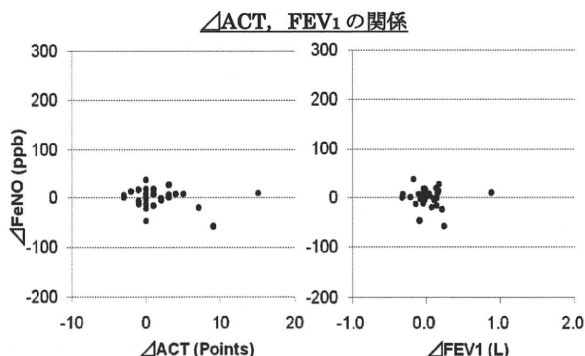
さらに、対象をアトピーの有無で分けたところ、アトピー型 (51例) では、 Δ FEV₁と Δ ACTは有意な正の相関を認め ($r = 0.605$, $p < 0.001$)、一方 Δ FeNOは Δ ACTとは負の相関傾向を認めたが有意ではなく ($r = -0.250$, $p = 0.077$)、 Δ FEV₁とは有意な負の相関を認めた ($r = -0.450$, $p = 0.001$)。 (図2)

(図2) アトピー型での Δ FeNOと Δ ACT, FEV₁の関係



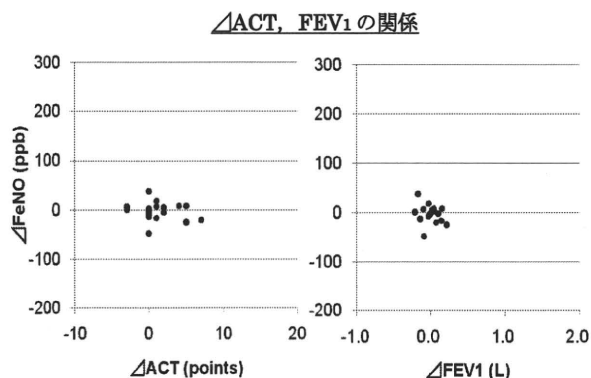
非アトピー型 (35例) では、 Δ FEV₁と Δ ACTは有意な正の相関を認め ($r = 0.606$, $p < 0.001$)、一方 Δ FeNOは Δ ACT ($r = -0.187$, $p = 0.282$)・ Δ FEV₁ ($r = -0.040$, $p = 0.820$)と明らかな相関を認めなかった。 (図3)

(図3) 非アトピー型での Δ FeNOと



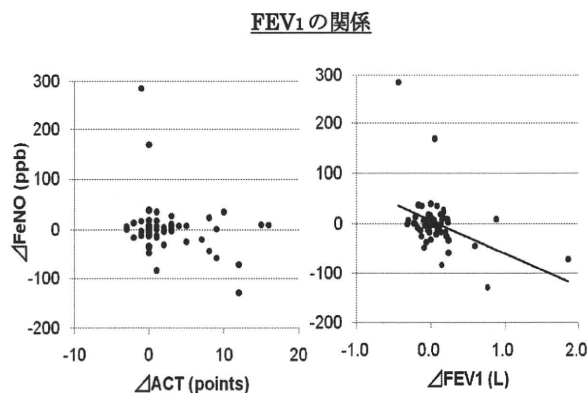
また、固定性気流閉塞の有無で対象を分類したところ、固定性気流閉塞陽性 (19例) では、 Δ FEV₁と Δ ACTは有意な正の相関を認めたが ($r = 0.615$, $p = 0.005$)、 Δ FeNOと Δ ACT ($r = -0.284$, $p = 0.239$)、 Δ FEV₁ ($r = -0.116$, $p = 0.638$)は明らかな相関を認めなかった。 (図4)

(図4) 固定性気流閉塞症例での Δ FeNOと



固定性気流閉塞のない対象 (67例) では、 Δ FEV₁と Δ ACTは有意な正の相関を認めた ($r = 0.595$, $p < 0.001$)。一方で、 Δ FeNOと Δ ACT ($r = -0.238$, $p = 0.052$)は負の相関傾向を、 Δ FEV₁ ($r = -0.410$, $p = 0.001$)とは有意な負の相関を認めた。 (図5)

(図5) 気流閉塞のない症例での Δ FeNOと Δ ACT,



D. 考察

気管支喘息のコントロールにおいて、日常臨床で繁用されている指標として、ピークフロー、呼吸機能検査 (FEV₁)、喘息日誌、Asthma Control Test・Asthma Control Questionnaire などの質問票がある。これらは主に気流閉塞と自覚症状を評価する指標に分けられる。いずれも喘息コントロールに有用で、それぞれ良好な相関を認めると報告されている。

一方 FeNO はアレルギー性の気道炎症の指標として近年着目されており、気管支喘息の診断における有用性は多数報告されている。今回我々は喘息コントロールの指標としての有用性を検討したが、FeNO は特に抗炎症治療の導入や強化の際に呼吸機能や症状の変化と比較的相関していた。さらに、対象をアトピー素因、固定性気流閉塞に着目し分類して検討すると、アトピー型の群、固定性気流閉塞を認めない群において、特に FEV₁ の変化と負の相関を認めた。全体的な傾向として、ACT の変化量よりも FEV₁ の変化量との関連が強い印象であった。また、逆に非アトピー型や固定性気流閉塞を認める群については、ACT と FEV₁ の変化量が相関しているにもかかわらず、

FeNO の変化量はそれぞれのパラメーターと相関を認めなかった。FeNO は非アトピー型気管支喘息ではアトピー型よりも低値であると報告されており、アトピー型と比較して抗炎症治療による FeNO の変動幅が狭く、FEV₁ や ACT の変化量と相関しない可能性がある。実際に今回の検討において、アトピー型喘息の FeNO 値 (前値, mean \pm SD) は 66.3 ± 62.2 ppb, 非アトピー型 43.0 ± 27.8 ppb であり、非アトピー型で有意に低値であった。

また、固定性気流閉塞症例の中にはリモデリングが進行した難治性喘息や COPD を合併している症例などが含まれており、好酸球性炎症以外の気道炎症の関与も否定できない。今回の検討では固定性気流閉塞陽性群と陰性群における、FeNO 前値には変化を認めなかった (FeNO 前値; 固定性気流閉塞陽性 52.0 ± 24.9 ppb, 陰性 58.1 ± 57.6 ppb) が、固定性気流閉塞群では FeNO 変化量が小さい傾向があり (Δ FeNO; 固定性気流閉塞陽性 11.2 ± 11.3 ppb, 陰性 23.8 ± 43.2 ppb), 固定性気流閉塞陽性群では治療などによる NO の変動が少ない可能性が示唆された。この結果は、固定性気流閉塞陽性群では気道炎症と気流閉塞に相関が弱くなる可能性、気道炎症に好酸球以外の関与が大きい可能性などが示唆される。

E. 結論

今回の検討では、気管支喘息の治療経過での FeNO の変化は、ACT や FEV₁ の変化と有意な負の相関を認めた。しかし、非アトピー型の症例や固定性気流閉塞をきたす症例については、FeNO の変化量は他指標の変化量と相関を認めず、今後、喘息コントロールの指標として用いる際の適応範囲

に関する更に検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 日本呼吸器学会雑誌. 2010 : 48(1) : 17-22.
- 2) 棟方充. 喘息関連遺伝子：検索の進展状況と最新の知見. 医学のあゆみ. 2010 : 233 : 27-31.
- 3) 棟方充，奈良正之，柴田陽光，村松康成，佐藤俊. 座談会 気管支喘息治療における吸入ステロイド療法 —効果的な治療・管理に向けたノウハウ—. *Progress in Medicine*. 2010 : 30 : 1147-1154.
- 4) 佐藤俊，棟方充. 特集／呼吸器疾患 診断技術の進歩 12. NO. 呼吸器内科. 2010 : 18(5) : 555-563.

2. 学会発表

- 1) 佐藤俊，斎藤純平，福原敦朗，佐藤康子，二階堂雄文，猪腰弥生，齋藤香恵，

仲川奈緒子，石井妙子，王新涛，谷野功典，石田卓，棟方充. 新規携帯型 FeNO 測定器 NObreath®と他 FeNO 測定器との機種差の検討. 第6回呼吸器バイオマーカー研究会. 2010.3.2 : 東京

- 2) 佐藤俊. オマリズマブ (ゾレア) 8 例の使用経験. 福島 IgE Forum for asthma. 2010.4.13 : 福島
- 3) 佐藤俊，福原敦朗，斎藤純平，棟方充. 教育コース 14 (基礎・その他) ワークショップ 14-4 気管支喘息における呼気 NO と IOS の評価. 第 22 回日本アレルギー学会 春季臨床大会. 2010.5.9 : 京都
- 4) Atsuro Fukuhara, Junpei Saito, Yasuko Sato, Takefumi Nikaido, Yayoi Inokoshi, Kazue Saito, Naoko Nakagawa, Taeko Ishii, Xintao Wang, Yoshinori Tanino, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata. Comparison of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels measurements between now portable analyzer and stationary analyzer. *European Respiratory Society 2010*. 2010.9.21 : Spain
- 5) 福原敦朗，谷野功典，斎藤純平，佐藤俊，二階堂雄文，猪腰弥生，仲川奈緒子，石井妙子，棟方充. 喘息患者における呼気凝縮液 (EBC) 中各種成長因子の網羅的解析. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010.11.26 : 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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—

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 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
村松 礼子 群馬大学大学院医学系研究科小児科学
萩原 里実 独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター

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。

- i) 小児（23名）、成人（21名）について鼻腔中 NO（n-NO）の測定を行った。
 - ii) i) と同時に呼気中 NO（e-NO）ならびに呼吸機能の測定、鼻汁中好酸球の測定、鼻炎・喘息の症状アンケートを行った。
 - iii) 成人・小児とも e-NO と n-NO の間に有意な相関がなかった。
 - iv) 小児アレルギー疾患（喘息 and/or 鼻炎）の n-NO は成人の非鼻炎患者それより有意に高値であった。
 - v) 成人の非鼻炎患者の e-NO に比して、成人鼻炎患者ならびに小児アレルギー患者の e-NO は有意に高値であった。
- ・喘息死ゼロと目指してアレルギー医療研修会を開催した。出席者は58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

すでに気管支喘息（BA）とアレルギー性鼻炎（AR）の関係が検討され、その合併率が5～7割であることが報告されている。さらに AR の合併・悪化により喘息のコントロールの低下、救急外来受診回数の増加を来すことが報告されている。

AR の診断は症状や局所所見さらには免疫学的検査で行われている。喘息における呼気中 NO（e-NO）は気管支喘息において気道炎症のマーカーとして重要であるが、鼻腔中の NO（n-NO）については十分には検討されていない。そこで、再現性に優れ、小児でも実施可能な n-NO 測定法の確立に

ついて検討を行った。

B. 研究方法

1) n-NO 濃度測定：被験者が息こらえを行っている間に、片側の外鼻孔にプラスチックチューブを密着させ、鼻腔内の気体を機械的に一定速度（10ml/秒）で5秒間吸引してシリンジに採取し、NO 測定器（Sievers 社製 NO.A280）にて測定した。2) n-NO 濃度測定：成人 online 法、小児 offline 法を用いた。3) 呼吸機能検査：フローボリュームの測定をした。4) 鼻汁好酸球検査を行った。5) アンケート調査：喘息、鼻炎症状について行った。6) 対象：成人 21 名（M

／F 17／4、年齢 23.0±6 歳)、鼻炎あり 7 名、なし 14 名、喘息なし 21 名、小児 23 名 (M／F 14／9、年齢 8.43±2.2 歳)、喘息 20 名、鼻炎 17 名

(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) 成人における e-NO と n-NO の比較 (図 1)

図 1 に同一人における e-NO と n-NO では、n-NO は e-NO に比してかなり高値を示したが、両者の間には有意な差はなかった ($r=0.117$, $p=0.614$)。

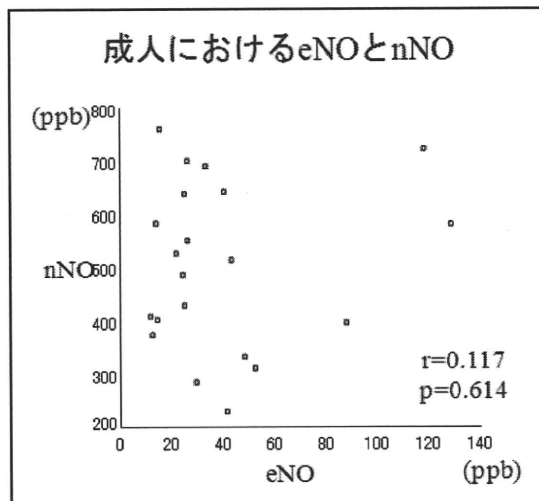


図 1 成人における e-NO と n-NO の比較

ii) 成人の鼻炎群、非鼻炎群における e-NO と n-NO について (図 2)

図 2 の左に非鼻炎群、右に鼻炎群の e-NO と n-NO について示したが、両者とも有意な相関は見られなかった ($r=0.48$, 0.371 , $p=0.87$, 0.417)。

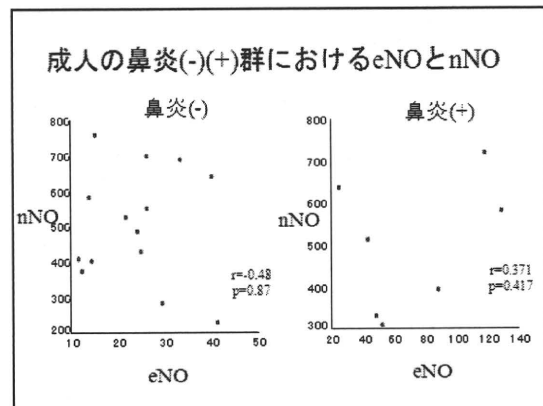


図 2 成人の鼻炎群、非鼻炎群における e-NO と n-NO

iii) 小児における e-NO と n-NO の比較 (図 3)

図 3 に示したように両者の間には有意な相関はなかった ($r=0.337$, $p=0.116$)。

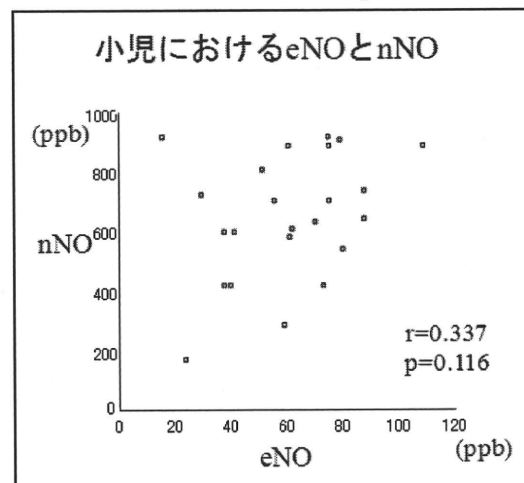


図 3 小児における e-NO と n-NO の比較

iv) 成人非鼻炎群、鼻炎群、小児群における n-NO、NO の比較 (図 4)

n-NO については、小児で成人非鼻炎群に比して、 $P<0.05$ で有意に高値を示した。

一方、e-NO については、成人の非鼻炎群は成人鼻炎群と比し、有意に高値を示した ($P<0.05$)。また、同様に成人非鼻炎群では小児群に比して有意に高値を示した ($P<0.05$)。

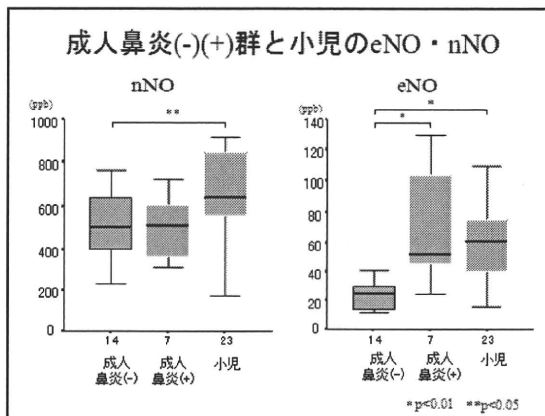


図4 成人非鼻炎群、鼻炎群、小児群におけるn-NO、NOの比較

v) 喘息死ゼロへの取り組みとして喘息患者における鼻炎のコントロールの重要性を含む内容の講演会を開催した。

D. 考察

ATS/ERSのガイドラインに推薦される測定条件を参考にしたn-NO濃度の測定は再現性が高く、小児でも成人でも問題なく安全に行えた。また、小児、成人ともe-NOとn-NOの間に有意な相関は得られなかった。小児ではn-NOは非鼻炎群の成人に比して、有意に高値を示した。これは小児では高いのか、それとも今回の小児群では87%が喘息児であり、また、74%が鼻炎を有しているためであるかは不明である。さらに健康小児のn-NOの測定が必要である。一方、e-NOについては成人鼻炎群、小児群ともに成人非鼻炎群に比して高値を示した。

成人の鼻炎群のe-NOが高値であることが示されたが、これらについては、まだ報告により異なる。Williamsonらはアレルギー性鼻炎の患者のe-NOは健康人より高値を示すことを報告し、我々と成績が同様である。今後例数を増加して、検討する必要がある。

いずれにせよ、小児のアレルギー性、非アレルギー性鼻炎患者はBHRが亢進し、Fe-NOも増加している事が喘息へのリスクとなると報告されており、さらなる検討がまたれる。

E. 結論

喘息の重症度は種々の要因による。現在まで重症度の判定基準ならびにその病態を表す因子としては、症状、血液学的パラメーター(IgE、好酸球数、各種サイトカイン等)、呼吸機能が用いられてきた。また、呼気中のNO濃度(e-NO)も重症度と関連することが報告されてきた。一方、喘息患者にはアレルギー性鼻炎を合併する率が高く、e-NOのみならず、鼻腔中のNO(n-NO)濃度についても関心のもたれるところであり、今回、両者について検討したところ、アレルギー疾患を有する小児では、成人非鼻炎患者よりn-NOは高値であり、また、e-NOは成人鼻炎群、アレルギー疾患を有する小児患者については成人非鼻炎患者より、e-NOが高値であった。今後更に例数を増加させ、e-NO、n-NOが喘息の重症度に関連する因子となり得るか更なる検討が必要であろう。

【参考文献】

Williamson PA, Vaidyanathan S, Clearie K, Stewart M, Lipworth BJ. : Relationship between fractional exhaled nitric oxide and nasal nitric oxide in airways disease. ; Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Aug;105(2):162-7. Epub 2010 Jul 3.
Chawes BL, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. : Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. ; J Allergy Clin Immunol. 2010 Sep; 126(3):

567-73.e1-8.

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)Morikawa A. : [The allergy specialist in Japan -the international comparison and the questionnaire survey from council members-]. ; Arerugi. 2011;60(2):184-92.
- 2)Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Otani T, Takeuchi K, Ayusawa M, Tsuchiya K, Yasuda K, Suzuki T, Shimoyama S, Ikeda K, Ishii Y, Arakawa H. : External validation of a risk score to predict intrave-Nous immunoglobulin resistance in patients with kawasaki disease. ; *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):145-7.
- 3)Chohnabayashi N, Sugiyama K, Kato M, Kimura T, Mochiduki H, Yasuba H, Yoshihara S, Fukuda T, Morikawa A, Adachi M. : [Impact of inhaled corticosteroid prescription at discharge from the emergency room on exacerbations of asthma in Japanese hospital]. ; *Arerugi.* 2010;59(2):123-36.
- 4)Iwasawa S, Michikawa T, Nakano M, Nishiwaki Y, Tsuboi T, Tanaka S, Uemura T, Milojevic A, Nakashima H, Takebayashi T, Morikawa A, Maruyama K, Kudo S, Uchiyama I, Omae K. : [Nine-month observation of effects of SO₂ on the respiratory system in child Miyakejima citizens]. ; *Nippon Koshu Eisei Zasshi.* 2010;57(1):39-43.
- 5)Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akasawa 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 Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. : Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. ; *Pediatr Int.* 2010;52(2):319-26.
- 6)森川昭廣 : アレルギー専門医の現状と将来—国際比較と代議員アンケートから— ; *アレルギー*, 2011;60(2) : 184-192
- 7)西間三馨、森川昭廣、西牟田敏之、濱崎雄平、Erkka Valovirta : Panel Discussion ; *PROGRESS IN MEDICINE*, 2010;30(1) : 124-125
- 8)小林徹、佐地勉、菌部友良、森川昭廣、濱岡建城、原寿郎、小川俊一、市田露子、阿部淳、野村裕一、三浦大、井上佳也、荒川浩一 : 60. 重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用療法の有用性を検討する RAISE Study- 研究デザインと進捗状況- ; *PROGRESS IN MEDICINE* , 2010;30(3) : 990
- 9)森川昭廣 : JP1-1-2 小児喘息 ; *日本呼吸器学会雑誌*, 2010; 48 : 33
- 10)森川昭廣 : WS1-3 重症心身障害児(者)のアレルギー学的検査からみた特徴 ; *日本小児呼吸器疾患学会雑誌*, 2010;21 : 57
- 11)蝶名林直彦、杉山公美弥、加藤政彦、木村輝明、望月博之、安場広高、吉原重美、福田健、森川昭廣、足立満 : 救急外来における気管支喘息患者の実態と吸入ステロイド薬処方の影響—多施設コホート観察研究— ; *アレルギー*, 2010;59(2) : 123-136
- 12)中嶋直樹、杉山幹雄、萩原里実、八木久子、村松礼子、小山晴美、森川昭廣、荒川浩一 : P2-3-7 6歳時の気管支喘息発症に関わる因子の前方視的検討 ; *アレルギー*, 2010; 59(3/4) : 398
- 13)西間三馨、森川昭廣、井上壽茂 : P2-5-1 小児気管支喘息に対するブデソニド・ドライパウダー吸入剤の有効性と安全性

- の検討；アレルギー，2010;59(3/4)：402
- 14)井上壽茂、西間三馨、森川昭廣：P2-5-2
小児気管支喘息に対するブデソニド・ド
ライパウダー吸入剤長期投与の安全性
と有効性の検討；アレルギー，
2010;59(3/4)：402
- 15)中嶋直樹、杉山幹雄、萩原里実、八木久
子、村松礼子、小山晴美、森川昭廣、荒
川浩一：MW6-2 6歳時のアトピー性皮
膚炎発症に関わる因子の前方視的検
討；アレルギー，2010; 59(9/10)：1349
- 16)岩田力、栗原和幸、小田島安平、宇理須
厚雄、井上壽茂、河野陽一、森川昭廣：
1歳未満の気管支喘息に対するオノン
ドライシロップ 10%（プラシルカスト
水和物）製造販売後調査結果；日本小児
アレルギー学会誌，2009;23(5):629-642
- 17)西間三馨、森川昭廣、井上壽茂：日本人
小児気管支喘息患者に対するブデソニ
ド・ドライパウダー吸入薬（タービュヘ
イラー®製剤）の有効性と安全性の検討
—フルチカゾンプロピオン酸エステ
ル・ドライパウダー吸入薬を参照薬とし
た無作為化非盲検第 III 相試験—；日
本小児アレルギー学会誌，
2010;24(3):321-336
- 18)西間三馨、森川昭廣、井上壽茂：5歳か
ら15歳までの日本人小児気管支喘息患
者に対するブデソニド吸入薬（タービュ
ヘイラー®製剤）長期投与の安全性およ
び有効性の検討；日本小児アレルギー学
会誌，2010;24(5):725-740
- 19)岩田力、栗原和幸、小田島安平、宇理須
厚雄、井上壽茂、河野陽一、森川昭廣：
1歳未満の気管支喘息に対するオノン
ドライシロップ 10%（プラシルカスト
水和物）製造販売後調査結果（第2報）；
日本小児アレルギー学会誌，
2010;24(5):693-704
- 2)森川昭廣：ウイルス感染と喘息 最近の
話題．仙台小児喘息ラウンドテーブルミ
ーティング．2010：宮城
- 3)森川昭廣：「総合アレルギー医をいかに
育てるか」．第22回日本アレルギー学会
春季臨床大会．2010：京都
- 4)森川昭廣：Efficacy and Safety
Evaluations of Budesonide Turbuhaler
in Japanese Pediatric Bronchial
Asthma Patients.. ATS international
Conference. 2010：アメリカ
- 5)森川昭廣：気管支喘息 最近の話題（温
故知新）．両毛アレルギー懇話会．2010：
群馬
- 6)森川昭廣：アレルギー性鼻炎と喘息との
関連．SACRA ラウンドテーブルミーテ
ィング．2010：北海道
- 7)森川昭廣：小児ぜんそく治療のポイント
～小児気管支喘息治療・管理ガイドライ
ン～．兵庫県保険医協会学術講演会．
2010．兵庫
- 8)森川昭廣：生涯を通じて健康の保持増進
を図るための保健管理の進め方．第41
回全国学校保健・学校医大会．2010：群
馬
- 9)森川昭廣：「アレルギーの病気、子ども
から、大人まで一ぜんそくから食物アレ
ルギーまで」．子どもたちの健やかな
成長を支えるために講演会．2010：長野
- 10)森川昭廣：「重症心身障害児（者）のア
レルギー学的検査からみた特徴」．第43
回日本小児呼吸器疾患学会．2010：福岡
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）
- 1.特許取得
特になし
- 2.実用新案登録
特になし
- 3.その他
特になし
- 2.学会発表
- 1)森川昭廣：気管支喘息治療の過去・現
在・未来．いわき小児喘息学術講演会．
2010：福島

小児気管支喘息の早期診断・治療指針の改定と評価

研究分担者 眞弓 光文 福井大学 理事・副学長

研究協力者 大嶋 勇成 福井大学医学部病態制御医学講座小児科学 教授

研究要旨

JPGL2008 の早期診断・治療指針が小児一般診療の現場において妥当かつ有用であるかを検証するため、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、喘息発作強度がその後の長期管理とコントロール状態にどのように影響を与えているかを解析した。大発作以上の発作エピソード間隔は、長期管理なしの期間中では平均 4.86 か月、長期管理中では平均 5.16 か月であった。4 か月未満で大発作を反復する危険因子としては、真の重症度がより重症であること、細気管支炎の既往が同定された。見かけの重症度をステロイド全身投与を要した発作頻度を加味して判定した場合に比べ、発作頻度のみで判定した場合には 127 名中 15 名 11.8%が過小評価された。JPGL2008 の長期管理法では短期間で大発作を反復する患者群が存在すると考えられ、その治療法を検討していく必要があると考えられた。

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かつ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 2009 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、追跡調査期間における全身性ステロイドを要した発作、大発作の発作回数とその発作エピソードの間隔、長期管理方法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、文書にて同意を得た。個人情報の保護には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、2009 年 3 月末まで経過観察を終えた 144 名(男児 105 名、女児 39 名)(初回登録患者の 93%)で作成したデータベースを用いた。144 名中 3 歳時点で喘息と診断された児は 104 名(72.2%)で、追跡調査時で乳児喘息が寛解と判定された児は 22 名(17.3%)、最終的に乳児喘息ではなく他疾患であったと判断されたもの 17 名 12%(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)だった。

追跡調査時で喘息が寛解もしくは見かけ上の喘息重症度が間歇型と判定された 109 名を除いた 18 名(14.2%)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。

長期管理薬の使用は 96 名で行われていた。長期管理薬開始の理由は、喘鳴頻度によるもの 47 名 50%、経口ステロイド投与を要する発作のエピソード 19 名 19.8%、

ステロイド静注を要する発作 4 名 4.2%、喘息発作による入院 26 名 27.1%だった。JPGL2008 では乳児喘息の急性発作に対する薬物療法として、全身性ステロイド薬の安易な投与は推奨されないとされ、その使用は 1 か月に 3 日間程度、1 年間に数回程度とし、これをこえる場合には小児アレルギー専門医を紹介することとなっている。しかし、小児アレルギー専門医受診に至る全段階として長期管理薬の開始をとらえた場合、長期管理薬開始となるまでの全身性ステロイド投与エピソード回数は、2 回が 13 名 14%、3 回が 6 名 7%、4 回以上が 3 名 3%を占めていた。

フォローアップ期間中における長期管理薬を開始された 96 名の開始後の経過では、治療ステップの変更なし 37 名、ステップアップ 38 名、ステップダウン 40 名、ステップダウンおよびアップ共に有り 18 名であった。ステップアップが行われた 38 名においてステップアップの理由としては、喘鳴頻度によるもの 13 名、経口ステロイド投与を要する発作のエピソード 8 名、喘息発作による入院 13 名、ステップダウン後の増悪 4 名であった。ステップアップに至るまでの全身性ステロイド投与のエピソード回数は 2 回が 10 名 26%、3 回 3 名 8%、6 回 2 名 5%であった。

中発作以上の発作エピソード間隔は、3 か月以上継続しての長期管理が行われていなかった期間中では平均(±SD)4.03±3.68 か月で、長期管理中の期間内では平均 3.33±2.85 か月であった。大発作以上の発作のエピソード間隔は、長期管理なしの期間中では平均 4.86±4.03 か月で、長期管理中の期間内では平均 5.16±5.85 か月となっていた。長期管理なしの期間中では発作エピソード

ソード間隔が4か月未満のものと6か月以上のものと大きく2群に分けられ、長期管理なしの期間において中発作以上の発作エピソードの間隔が4か月未満のものが58.7%を占め、大発作以上の発作エピソードの間隔が4か月未満のものが50.0%を占めていた。

4か月未満で大発作を反復する危険因子を明らかにするためロジスティック解析を行うと、登録時の真の重症度がより重症であること ($p=0.027$) と乳児喘息と診断されるまでの細気管支炎の既往 ($p=0.045$) が同定された。しかし、3か月以上の長期管理の有無、登録時での吸入ステロイド開始の有無、登録時でのロイコトリエン拮抗薬使用の有無、追跡調査時での吸入ステロイド使用の有無、追跡調査時でのアンダートリートメントの有無や両親・兄弟の喘息家族歴、アトピー性皮膚炎の既往歴、アレルギー性鼻炎の既往歴、吸入抗原特異的 IgE 陽性、高 IgE 値、好酸球増多、気道感染以外の喘鳴の既往、 β_2 刺激薬による改善の既往、全身性ステロイドでの改善の既往はいずれも有意な危険因子とはならなかった。

追跡調査時の見かけの重症度判定を JPGL2008 の重症度分類の発作頻度のみで行った場合と、ステロイド全身投与を要した発作を中発作として扱い、その頻度を加味して判定した場合とを比較すると、単に発作頻度のみで判定した場合では127名中15名11.8%が過小評価される結果となった。

D. 考察

JPGL2008 において急性発作時の全身性ステロイド薬の使用は、乳児では1か月に3日間程度、1年間に数回程度までとされている様に、

全身性ステロイド薬を漫然と使用しないよう戒められている。しかし、長期管理薬を開始した児の約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いる。また、一旦長期管理薬を開始されても、ステップアップが行われる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繰り返している児が約半数をしめていた。この結果は、発作時の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、あるいは長期管理薬の適応およびステップアップ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。

米国の喘息ガイドラインでは全身性ステロイド投与を要する発作の頻度は重症度分類において「リスク」として、喘息症状や夜間覚醒、短時間作動型 β_2 刺激薬の頓用は「インペアメント」として取り扱われている。インペアメントの点からは発作頻度が少なく間欠型であっても大発作を繰り返す病型が存在し、気道過敏性を反映していることが報告されている (Federico MJ 2007)。また、3か月以内の大発作のエピソードは重症度とは独立して将来の大発作の危険因子となることが報告されている (Miller MK 2007)。今回の我々の検討においては、4か月未満の比較的短期間に大発作を繰り返す症例では、喘息の真の重症度以外にも、細気管支炎の既往が危険因子として同定され、患者自身のアトピー素因自体や、長期管理薬の使用内容は危険因子とならなかったことから、短期間の間に大発作を繰り返す患児は下気道になんらかの障害を持ち、現行の長期管理薬による治療のみではコントロール困難な特性も持つ患者群である可能性が考えられた。

E. 結論

小児喘息の早期診断・治療には、発作頻度のみならず発作強度も加味した上での重症度評価が必要と考えられた。また、現行の長期管理法では短期間で大発作を反復する患者群が存在すると考えられ、この患者群に対する適切な治療法を今後検討していく必要があると考えられた。

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* 52:319-326 (2010)
- 2) Tsukahara H, Nagasaka H, Tokuriki S, Mayumi M Coupling of the citrulline recycling to endothelial NO production. *Mol Genet Metab* 99:438 (2010)
- 3) 塚原宏一、眞弓光文、長坂博範 小児科領域における一酸化窒素および酸化ストレスに関連する生体マーカーの現況 発達腎研究会誌 (2010)
- 4) 眞弓光文、藤枝重治、三輪高喜、谷内江昭宏、Gelfand EW 最適な抗ヒスタミン薬選択のための基礎知識 鼻アレルギーフロンティア 10:46-51, (2010)
- 5) 大嶋勇成 抗アレルギー薬 新薬展望 2011 47:S1 241-246 (2011)
- 6) 大嶋勇成 周産期の環境と小児アレルギー疾患発症のリスク 免疫反応の発達 周産期医学 in press
- 7) 大嶋勇成 アレルギー疾患発症に関わる免疫システム アレルギーの臨床 in press

2. 学会発表

- 1) Mayumi M Airway remodeling: Are fibrocytes a key player? 12th Chinese National Conference of Pediatric Pulmonology. Plenary lecture. 2010. 10. 21. Tianjin, China
- 2) Ohshima Y, Yasutomi M, Shirasaki H, Kawakita A, Mayumi M Intranasal administration of antigen entrapped into oligomannose-coated liposome impedes development of oral antigen-induced allergic diarrhea. 14th International Congress of Immunology 2010 Aug 22-27, Kobe
- 2) Yasutomi M, Ohshima Y, Shirasaki H, Kawakita A, Mayumi M. Erythromycin inhibits IL-17 production through modulating monocyte-derived dendritic cell function. 14th International Congress of Immunology 2010 Aug 22-27, Kobe
- 3) 眞弓光文. 小児アトピー性皮膚炎の病態と治療 -小児科の立場から-. 第90回兵庫県皮膚科医会講演会 特別講演. 2010. 9. 25. 神戸
- 4) 眞弓光文. 小児アトピー性皮膚炎の病態と治療. 鹿児島内科小児科アレルギー研究会 特別講演. 2010. 7. 14. 鹿児島

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

研究分担者 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 臨床准教授
金子英雄 岐阜大学大学院医学系研究科
地域医療医学センター小児系分野 教授

研究要旨

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として、平成 22 年度では、(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療介入の指針を JPGL2008 にもとづいて見直した。さらに (2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価として、ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果と遺伝子多型との関連を検討した結果、個別化治療介入の重要性が示唆された。

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診断・早期治療の指針と評価についてガイドライン最新版 (JPGL2008) にもとづき見直すこと、(2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価を行う。

B. 研究方法

(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療介入の指針を JPGL2008 にもとづいて見直した。(2) 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者で、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。

(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いる。

C. 研究結果

(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療介入の指針を見直した (表 1、表 2)。

表 1

厚生労働省科学研究費：大田班 2010
 班員 岐阜大学 近藤直実

小児気管支喘息の早期診断、早期治療介入の指針
 (2010年12月17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。

【早期診断、早期治療介入の指針】
 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も指標とする。

A. 基本的な早期治療介入の指針
 (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。年長児 6～15 歳。乳児。

表 2

B. 早期診断の指針と個別マーカー

(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：アレルギー要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。

【個別マーカー】（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）
 （遺伝子マーカー）
 ○喘息アレルギーの遺伝子マーカー（別記遺伝子検索キットとパネル参照）
 （注 1）項目として 卵、ダニ、卵、牛乳、大豆、小麦、コメ、ペット、その他

(2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価について、対象症例（1 才～5 才）は 33 例で、4 才未満 20 例、4 才以上 11 例、遺伝子多型は LTC4S -444 AA/AC+CC はそれぞれ 19 例/14 例、IL-13 G2044A (R110Q) GG/GA+AA はそれぞれ 13 例/20 例であった。喘息日誌による症状の推移では、全体では日中の咳、日中のゼイゼイ、日中の呼吸困難、日中の生活支障、夜間の咳、のいずれも投与後 1～2 日で有意な改善がみられた。遺伝子多型との関連では、投与初期にはいずれの遺伝子型においても差なく症状は改善したが、投与 10 日以降に一部の症状では遺伝子型によって差がみられる傾向があった。すなわち、LTC4S -444 が AA に比べて AC の方が日中の咳や夜間の咳の改善が良好

である傾向が示された（図 1）。QOL 調査票による QOL の変化についても一部において遺伝子型と QOL 改善との間に関係がみられる傾向が示された（図 2）。

図 1

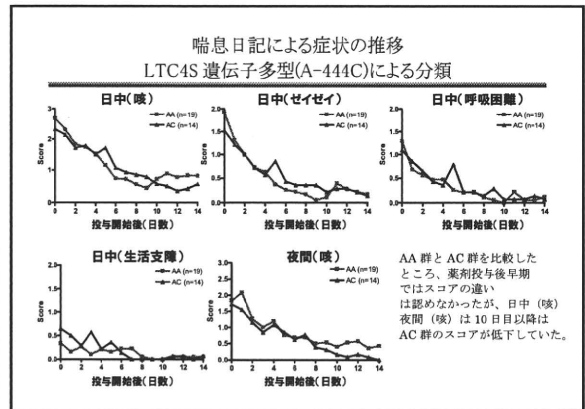
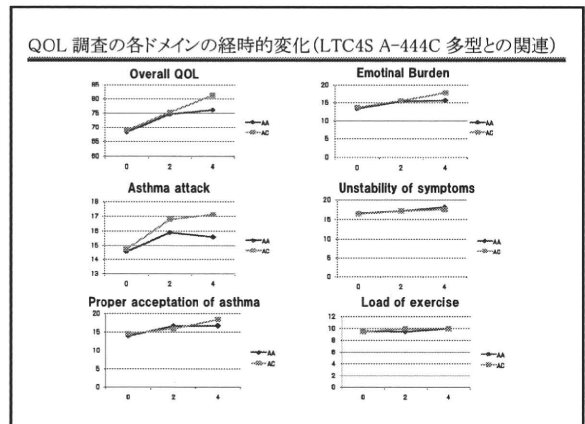


図 2



D. 考察 と E. 結論

平成 22 年度では、(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療介入の指針を JPGL2008 にもとづいて見直した。さらに(2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価として、ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果と遺伝子多型との関連を検討した結果、個別化治療介入の重要性が示唆された。今後さらに検討を進める。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akasawa 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 guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int* 52: 319-326 (2010)
- 2) Matsui E, Shinoda S, Fukutomi O, Kaneko H, Fukao T, Kondo N: Relationship between the benefits of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, and gene polymorphisms in children with bronchial asthma. *Experimental and Therapeutic Medicine* 1: 977-982 (2010)

2. 学会発表

- 1) 近藤直実: 講演: 小児気管支喘息ガイドライン. 日本アレルギー学会春季臨床大会. 教育コース 16 (第 22 回) (2010 年 5 月 9 日, 京都)
- 2) 大西秀典, 安陽, 松井永子, 加藤善一郎, 金子英雄, 近藤直実: 一般演題: MyD88 アダプター様タンパク (Mal) の遺伝子多型とアレルギー疾患の関連について. 国際喘息学会日本・北アジア部会 (第 20 回) (2010 年 7 月 2 日, 東京)

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

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】登録患者97名のうち18名が追跡中止となり現在79名を追跡中である。初診時の平均年齢は6.6カ月で、現在の平均年齢は3.6歳である。現在までにBA発症は14名、喘鳴を認めた症例は7名であった。現在2歳半を過ぎている67名(BA発症14名、喘鳴(+)7名、喘鳴(-)46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32.4 ($\mu\text{g/g dust}$)に対して9.3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53.8%、RSV陽性率2.0%でRVの感染を多く認め、BA発症群ではRV陽性率が40%以上の症例は72.7%で多く認めた。

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

登録患者数は計97名のうち18名は追跡中止となり計79名(男:54名、女:25、I群:44名、II群:35名)を追跡中である。初診時の平均月齢は6.6カ月、平均好酸球数は $1232.9/\mu\text{l}$ 、平均血清総IgE値は266.5IU/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2.6品目、原因食物数が2品目以上は54名(68.3%)であった。現在の平均年齢は3.6

歳で、現在までに BA 発症は 14 名、喘鳴を認めた症例は 7 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 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) について以下の項目を検討した。FA の臨床経過は、初診時、1 歳半時、2 歳時、2 歳半時の経時的な変化をみると、平均原因食物数は BA 発症例では 2.9 品目 (以下同様)、2.6、2.5、2.2、喘鳴あり例では 2.3、2.0、1.5、1.5、喘鳴なし例では 2.6、2.4、2.2、1.9 と FA の耐性化が認められたが、各群間に有意差を認めなかった。平均末梢血好酸球数 ($/\mu\text{l}$) に関して BA 発症例では 1586.9 (初診時)、722.4 (2 歳半時)、喘鳴あり例では 653.5、397.2、喘鳴なし例では 1215.0、267.8 と BA 発症例では有意に好酸球の下がり悪く高値が持続していた。ダニ抗原への感作は 2 歳半までに 50/67 名 (74.6%) が感作され、ダニ特異的 IgE 抗体価 (Ua/ml) は、初診時、1 歳時、2 歳半時の経時的な変化をみると、BA 発症例では 0.48、15.2、77.2、喘鳴あり例では 0.15、0.52、1.8、喘鳴なし例では 0.67、1.43、29.0 と BA 発症例で 1 歳時にダニ抗原に強く感作が成立していた。平均 1 歳半時に測定したダニ抗原量は、室内塵では BA 発症例/喘鳴あり例/喘鳴なし例で Der 1: 32.4 $\mu\text{g/g}$ dust (以下同様) / 10.1 / 9.3 と、BA 発症例ではダニ抗原暴露量が高値であった。ただしダニ抗原が 10 $\mu\text{g/g}$ dust 以上であった 13 名のうち BA 未発症例 (喘鳴あり + なし例) は 7 名 (53.8%) で、ダニ抗原暴露量が高値であっても BA 発症に至らない例が存在した。

上気道感染症時のウイルス検査については、追跡中の I 群 44 名 (BA 発症 11 名、未

発症 33 名) の平均観察期間 27.6 \pm 14.5 ヶ月の間、感冒症状による受診は 42 名、呼吸器ウイルス検査は 392 件施行し、RSV は陽性: 8 件 (2%)、陰性: 390 件、不明: 4 件で、RV は陽性: 211 件 (53.8%)、陰性: 180 件、検査中: 1 件であった。BA 発症例では、BA 発症までの平均観察期間 15.7 ヶ月に呼吸器ウイルス検査を 82 件 (11 名) 施行し、RSV はすべて陰性であり、RV 陽性率 40% 以上が 8/11 名 (72.7%) であった。一方、BA 未発症例の RV 陽性率は 40% 以上が 20/33 名 (51.5%) であった。

図1 原因食物抗原数の経時的変化

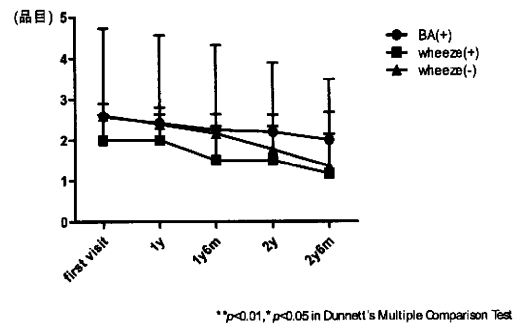


図2 末梢血好酸球数の経時的変化

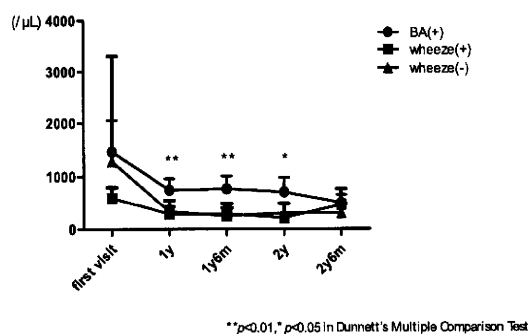


図3 ダニ抗原特異的IgE値の経時的変化

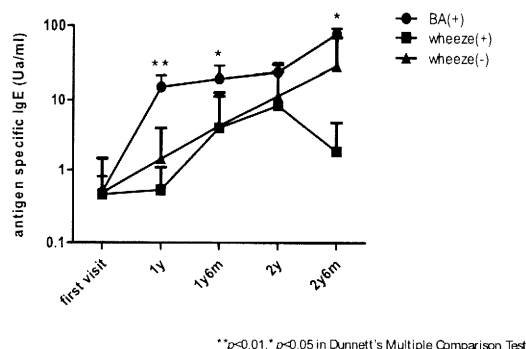
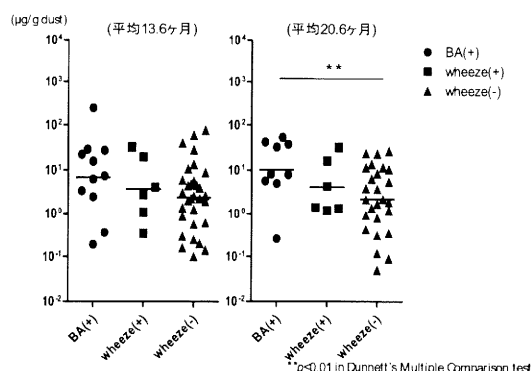


図4 BA発症とダニ抗原の暴露 -室内塵-



D. 考察, E. 結論

FA/AD 患者からの喘息発症率は 20.9%であった。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。一方でダニ抗原に多く暴露されても BA 発症に至らなかった例も存在した。BA 発症までの呼吸器ウイルス感染症に関して RSV は検出されず、RV が明らかに多かった。以上ことから、アトピー素因の強い乳児に対する乳児期のダニ抗原への暴露による早期の感作成立と繰り返す RV の組み合わせにより BA 発症のリスクが高まる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Kurosaka N, Yanagida N, Utsunomiya T, Iguchi M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M : Basophil Activation Marker CD203c Is Useful in the Diagnosis of Hen's Egg and Cow's Milk Allergies in Children, International Archives of Allergy and Immunology. 152(1) ; 54-61. 2010
- 2) Sato Y, Akiyama H, Matsuoka H, Sakata K, Nakamura R, Ishikawa S, Inakuma T, Totsuka M, Sugita-Konishi Y, Ebisawa M, Teshima R. : Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy., J Agric Food Chem. 58(12) ; 7180-6. 2010
- 3) Fiocchi A (Chair), Brozek J, Schünemann HJ (Chair), Bahna SL, Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzman MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Ranc F, Sampson H, Stein A, Terracciano L and Vieths S : World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines, Pediatr Allergy Immunol. 21 (Suppl. 21) ; 1-125. 2010
- 4) Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey RF. : Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) : A summary report., J Allergy Clin Immunol. 126(6) ; 1119-1128. e12. 2010
- 5) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A,