

- Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. : TSLP Promoter Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Bronchial Asthma., *Am J Respir Cell Mol Biol.* [Epub ahead of print]; . 2010
- 6) 緒方美香, 宿谷明紀, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏 : 乳児アトピー性皮膚炎におけるBifurcated needleを用いた皮膚プリックテストの食物アレルギーの診断における有用性(第2報)-牛乳アレルギー-, *アレルギー*. 59 (7) ; 839-846. 2010
2. 学会発表
- 1) Sakura Sato, Hiroshi Tachimoto, Takatsugu Komata, Takanori Imai, Morimitsu Tomikawa, Akinori Shukuya, Akemi Saito, Hiroshi Yasueda, Motohiro Ebisawa , : Prospective analysis of development of asthma from infantile atopic dermatitis associated with food allergy, 2010 EAACI. 2010. 6. 5. London, UK
- 2) M. Ebisawa, C. Sugizaki : Prevalence Of Allergic Diseases During First 7 Years Of Life In Japan, 2010 AAAAI Annual Meeting. 2010. 2. 26-3. 2. New Orleans, LA
- 3) S. Sjolander, F. Bernhardsson, P. Brostedt, M. Borres, A. Tanaka, K. Ito, M. Ebisawa, S. Utsumi, M. Poorafshar : High IgE Reactivity to Subunit G5 from the Soybean Legumin Allergen Gly m 6 in Sera from Soy Allergic Japanese Children , 2010 AAAAI Annual Meeting. 2010. 2. 26-3. 2. New Orleans, LA
- 4) K. Ito, M. Ebisawa, S. Sato, S. Sjolander, M. Borres : Specific IgE to Gly m 5 and Gly m 6 in Children with Soybean Allergy in Japan, 2010 AAAAI Annual Meeting. 2010. 2. 26-3. 2. New Orleans, LA
- 5) Ebisawa M, Yanagida N, Sato S, Imai T : Rush oral immunotherapy for the treatment of hen's egg- and cow's milk-induced anaphylaxis , 28th Symposium Collegium Internationale Allergologica. 2010. 4. 29. Ischia, Italy
- 6) Ebisawa M : Patterns of allergy in Japan, Symposium on Frontiers in Food Allergen Risk Assessment . 2010. 10. 20-22. Nice, France
- 7) Motohiro Ebisawa : FOOD CHALLENGES -GETTING IT RIGHT, APCAACI 2010. 2010. 11. 7. Singapore
- 8) Motohiro Ebisawa : Food allergy; Diagnosis and treatment , WAO International Scientific Conference 2010. 2010. 12. 5. Dubai, UAE
- 9) Tomikawa M, Oguma T, Niimi A, Matsui E, Kondo N, Ebisawa M. : Evaluation of small airways of Japanese childhood asthma by HRCT and its association with SNPs , WAO International Scientific Conference 2010 . 2010/12/5-8. Dubai, UAE
- 10) Motohiro Ebisawa : Diagnosis of Food Allergy; Probability curves, CRD, and Food provocation tests, 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 . 2010. 11. 25. 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

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

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

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 横浜市立大学附属病院皮膚科学 教授  
伊藤香世子 横浜市立大学附属病院皮膚科学 指導診療医

**研究要旨**

本研究ではアトピー性皮膚炎（AD）患者において TARC と他のバイオマーカーの変動を観察し、それらと臨床型や重症度の変動との関係を明らかにすることを目的とした。対象は、横浜市立大学皮膚科を受診した AD 患者のうち、血清 TARC 値およびその他のバイオマーカー（末梢血好酸球数、総 IgE 値）が経時的に測定された患者で免疫抑制療法を施行していない 57 名（男性 35 例女性 21 例）とした。結果：すべてのマーカーが同時に変動していたものは 38%、TARC 値のみが病勢を反映していたものが 12%みられた。後者は皮疹の改善とともに TARC 値が低下したにも係わらず、好酸球数や IgE 値のいずれか、または両者とも上昇する症例がみられた。臨床型との関係では、TARC 値は炎症の程度と範囲の両者を反映しており、皮疹の改善とともに速やかに低下した。結論：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、現在のところ AD の最も有用なバイオマーカーであると考えられた。臨床経過の客観的把握や治療効果の評価に TARC は最も有用であることが示された。

**A. 研究目的**

TARC (thymus and activation-regulated chemokine/CCL17) は表皮角化細胞、気道上皮細胞、血管内皮細胞、樹状細胞、活性化 B 細胞などで産生されるケモカインであり、その受容体は Th2 細胞に特異的に発現している。皮膚疾患では血液中の TARC はアトピー性皮膚炎 (AD)、菌状息肉症、水疱性類天疱瘡で上昇する。AD 患者における TARC/CCL17 の特徴としては、以下の点があげられている。

1. AD 患者の表皮角化細胞や表皮内 Langerhans 細胞で発現する。
2. AD 患者末梢血単球にダニ抗原を投与すると多量に産生される。
3. 好酸球数、総 IgE 値、LDH と比較して AD の重症度を鋭敏に反映する。

4. 皮膚炎の重症度の変化を短期間反映する。しかしながら、AD における TARC とその他のバイオマーカーの関係について詳細な検討はなされていない。

本研究では AD 患者において TARC と他のバイオマーカーの変動を観察し、それらと臨床型や重症度の変動との関係を明らかに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 2008 年 7 月から 2010 年 4 月までに受診した AD 患者のうち、TARC およびその他のバイオマーカーが経時的に測定された患者 67 名のうち、免疫抑制療法を施行していない 57 名（男性 35 例女性 21 例）とした。
2. AD の重症度の評価と治療による血液マ

一カーの変動の評価：経時的に、皮疹の評価と血液の採取を行い、皮疹の重症度とそれぞれの検査値の変動との関係を解析した。

重症度は厚生労働科学研究班アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2008 をに従って分類した。臨床病型は症状が主にみられる部位で屈側型、顔面型、痒疹型、乾燥皮膚型、上半身型、全身型、紅皮症に分類した。

血液バイオマーカーとしては血清 TARC 値、好酸球数、総 IgE 値を測定した。それぞれの数値の変動に関しては前値に対して 20% 以上の変化を来した場合に動きがあるものとして group1-5 に分類した。また、AD の臨床型の違いが TARK 値に及ぼす影響を検討した。

Group 1：血清 TARC 値のみが病勢を反映していた群。

Group 2：血清 TARC 値と IgE が病勢を反映していた群。

Group 3：血清 TARC 値と末梢好酸球数が病勢を反映していた群。

Group 4：全てのマーカーが病勢を反映していた群。

Group 5：病勢を血清 TARC 値が反映していなかった群。

（倫理的配慮）本研究は通常の診療で行なわれる症状観察と保険適用で行われる検査結果の解析であり、参考としたデータはすべてカルテ上の通常診療のデータである。そのため、あらたに横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を受ける必要のない研究である。

### C. 研究結果

1. 各グループの割合を図に示す。TARC 値が

病勢を反映していなかった群 (group5) は 1 例のみであった。この症例は 3 歳男児で、鶏卵アレルギーを伴う比較的軽症の AD であった。残りの 56 例のうち、すべてのマーカーが同時に変動していた Group 4 は 38%、TARC 値のみが病勢を反映していた Group 1 が 12% みられた。後者は皮疹の改善とともに TARK 値が低下したにも係わらず、好酸球数や IgE 値のいずれか、または両者とも上昇する症例がみられた。

2. それぞれの群の TARK 値 (中央値±標準偏差) と、総 IgE 値、末梢血好酸球数を表 1 に示す。TARC 値は皮疹の変化に対応して 1 週間以内という短期間で変動した。

3. 臨床型による TARK 値の違いを表 2 に示す。紅皮症型で増悪時および改善時において有意に高値であった (増悪時  $p < 0.0$ , 改善時  $p < 0.05$ , Unpaired t-test)。

### D. 考察

今回の調査では、皮疹の改善とともに TARC が低下したにもかかわらず、IgE 値や好酸球数が不変または上昇している患者の存在が確認された。これは IgE 値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 AD に特異性の高いマーカーであることを反映していると考えられた。しかし、必ずしも合併するアレルギー疾患の関与を認めない患者もみられたことから、検査値間の乖離は AD における環境因子の影響やサイトカイン産生のパターンが病態に複雑に関与することを示すものと思われる。これらのパラメーターが同時に変動する場合でも TARC は最も速やかに変動したことから、病勢を最もよく反映するものであった。

臨床型では傷害される皮膚面積の大きい紅皮症型がもっとも高い TARC 値を示したが、全身の乾燥性皮膚のみでは TARC 値は低くかった。これは TARC 値が炎症の程度と範囲の両者を反映していることを示した。

## E. 結論

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、現在のところ AD の最も有用なバイオマーカーであると考えられた。臨床経過の客観的把握や治療効果の評価に TARC は最も有用であることが示された。

## F. 健康被害状況

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1)Ikezawa Z, Komori J, Ikezawa Y, Inoue Y, Kirino M, Katsuyama M, Aihara M : A Role of Staphylococcus aureus, Interleukin-18, Nerve Growth Factor and Semaphorin 3A, an Axon Guidance Molecule, in Pathogenesis and Treatment of Atopic Dermatitis. Allergy, Asthma& Immunology Research, 2:235-246, 2010
- 2)Inoue Y, Aihara M, Kirino M, Harada I, Komori-Yamaguchi J, Yamaguchi Y, Nagashima Y, Ikezawa Z : Interleukin-18 is elevated in the horny layer in atopic dermatitis patients and associated with Staphylococcus aureus colonization. BrJ Dermatol. 164: 560-567, 2011
- 3)松倉節子, 池澤善郎 : アトピー性皮膚炎と真菌アレルギー. アレルギーの臨床, 30:24-29, 2010

### 2. 学会発表

- 1)Ikezawa Z, Inoue Y, Aihara M, Harada I, Komori J, Kirino M, Nagashima Y : A probable role of interleukin-18(IL-18) in pathogenesis of atopic dermatitis (AD) from the quantitative analysis of IL-18 in horny layer of AD patients. 28th Symposium Collegium International Allergic Translational Science, Ischia, 2010, 4.
- 2)Inoue Y, Aihara M, Harada I, Komori J, Kirino M, Nagashima Y, Ikezawa Z : Interleukin-18 in horny layer of atopic dermatitis(AD) patients is associated with the severity. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar, 2010, 6.
- 3)池澤善郎 : そう痒性皮膚疾患における病態・病勢指標としての「TARC」-アトピー性皮膚炎を中心に-. 第26回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 東京, 2010, 5.
- 4)池澤善郎 : アトピー性皮膚炎難治化とその痒みの病態及び治療の展望. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010, 11.
- 5)井上雄介, 蒲原 毅, 中河原怜子, 田中貴美代, 関 和男, 池澤善郎 : 乳幼児アトピー性皮膚炎におけるスキンケア有用性の検討. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010, 11.
- 6)侯 健全, 長島真由美, 大川智子, 守屋真希, 稲川紀章, 野村有希, 蒲原 毅, 相原道子, 池澤善郎 : 重症アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服療法の治療効果と患者満足度の検討. 日本皮膚科学会第 831 回東京地方会, 東京, 2010, 7.
- 7)伊藤香世子, 相原道子, 池澤善郎 : アトピー性皮膚炎患者における血清 TARC 値と末梢血好酸球数および IgE との関連性についての検討. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 広島, 2010, 12.
- 8)高村直子, 澤城晴名, 相原道子, 井上雄介, 今井満ちる, 泉佳菜子, 池澤優子, 桐野実

緒, 侯 健全, 池澤善郎: アトピー性皮膚炎患者における食物による悪化の実態調査. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010, 5.

- 1. 特許取得  
なし
- 2. 実用新案登録  
なし
- 3. その他  
なし

H. 知的所有権の出願・特許状況

☒ Percentage of each groups

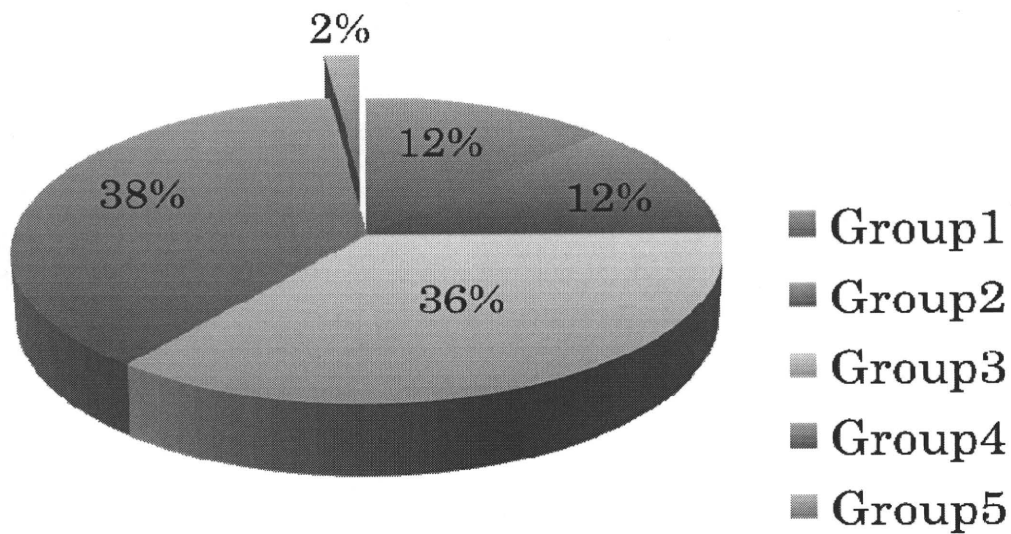


表1 バイオマーカーの測定値

		血清TARC値 (pg/ml)	IgE (IU/ml)	末梢好酸球数 (/ ml)
Group1	悪化時	5776±7311	10890 ±13235	788±557
	改善時	3570±5180	9466±11353	629±499
Group2	悪化時	6932±7815	13849 ±16802	691±507
	改善時	2257±2144	9135±12880	570±388
Group3	悪化時	4955±3366	20021 ±29397	889±672
	改善時	1640±1340	18092 ±27802	583±514
Group4	悪化時	11219±14961	15436 ±24131	1497±1455
	改善時	2445±3646	10167 ±17400	731±975

表2 臨床病型と血清 TARC 値

臨床病型	屈側型	顔面型	上半身型	乾燥皮膚
皮疹増悪時	4414±3969	1801±1744	3988±2197	2070±2070
皮疹軽快時	1964±2156	696±320	927±370	1162±859

臨床病型	紅皮症	痒疹
皮疹増悪時	24771±12670	6776±9034
皮疹軽快時	8484±6879	2822±3955

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・頭頸部外科 助教  
佐々原 剛 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員  
堀口 茂俊 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師  
稲嶺 絢子 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 特任助教

**研究要旨**

アレルギー疾患患者の自己管理、生活環境改善に資する治療戦略の確立のためには、感作や発症の経過を詳細に検討する必要がある。そこで、アレルギー性鼻炎の発症経過を明らかにするために、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を対象にアレルギー性鼻炎の発症の有無について長期の経過を検討した。鼻水中好酸球の出現、血中好酸球数の増加、ダニ特異的 IgE 抗体値の増加、総 IgE の高値がアレルギー性鼻炎の発症の危険因子と考えられた。特にダニ特異的 IgE、総 IgE 値の増加が強く関連していた。一方、喘息患児の多くにアレルギー性鼻炎の先行発症が認められたが、喘息の存在はアレルギー性鼻炎の発症の明らかな危険因子ではなかった。現在、感作陽性者の発症に及ぼす遺伝子解析について検討を進めている。

**A. 研究目的**

アレルギー性鼻炎の発症経過については不明な点が多い。従来のアレルギーマーチの概念では、アトピー素因を持って生まれた小児が臓器を変えながら様々なアレルギー疾患を発症して、一部は寛解しながらも残りが成人に移行していくことが示されているが、アレルギー性鼻炎の位置づけは明らかにはなっていない。アレルギー性鼻炎の発症経過について詳細な検討を行うことは、発症の予防のための自己管理、生活環境改善に資する治療戦略の確立、さらにアレルギー疾患に対する早期介入法を具体化する上で意義があると考えられる。また、感作陽性ながら発症がみられない者が多数いるが、その特徴について遺伝子解析より

明らかにすることでも、発症の機序を検討する。

**B. 研究方法**

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、小児科と耳鼻科で共同で経過を追った。一方、継続して行っている千葉県の同一地域でのアレルギー性鼻炎の検診から、1995年時にスギ花粉に感作陽性であったにもかかわらずスギ花粉症の発症がみられていなかった者のうち、2005年のスギ花粉の大飛散時も含めて2009年まで未発症なものと、この間に発症が初め

てみられた者について遺伝子解析から、発症に関わる遺伝子の同定について検討を進めた。

#### ○倫理面への配慮

採血ならびに調査にあたっては、参加者、ならびに保護者に十分な説明を行い、同意を得て行われた。遺伝子発現解析については学内生命倫理委員会に申請し、許可を得て行われている。

### C. 研究結果

小児科アレルギー外来に通院中でこれまで2年以上耳鼻科に定期受診した患児は102名で、観察期間は平均3.5年であった。このうち耳鼻科初診時に喘息を有していた60名のうち平均3.5年の経過中喘息を発症した者は12名で、この発症した12名と発症しなかった48名との耳鼻科初診時の患児の背景の違いを検討したところ、ダニハウスダストに対する感作の有無に有意な影響がみられた。発症経過について検討してみると、12名のうち、10名はアレルギー性鼻炎の発症がぜんそくの発症に先行しており、他の2名はほぼ同時にみられた。一方、耳鼻科初診時にアレルギー性鼻炎を認めなかった409名の児童について検討すると、3.5年の間に20名にアレルギー性鼻炎が発症していた。アレルギー性鼻炎を発症した20名としなかった29名との耳鼻科初診時の患児の背景の検討から、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。アレルギー性鼻炎発症への喘息の関与については、喘息先行例は非先行例に比較して多くはなかった。一方、アトピー性皮膚炎患児の検討からは、アトピー性皮膚炎のコントロール良好例は、不良例に比較して有意にアレ

ルギー性鼻炎の発症が少なかった。感作陽性者の発症に及ぼす遺伝子解析について検討を進めている。

### D. 考察

小児アトピー患者を対象にしたprospectiveな検討から、アレルギー性鼻炎は喘息発症の高い危険因子であることが確認された。一方、アレルギー性鼻炎の発症への喘息の意義は必ずしも明らかではなかった。アレルギー性鼻炎の発症には総IgE値、ダニ特異的IgE抗体値の増加が強く関連しており、これらの増加抑制がアレルギー性鼻炎、ひいては喘息発症の抑制につながる可能性が考えられた。一方、アトピー性皮膚炎の良好なコントロールがアレルギー性鼻炎の発症抑制に有効と考えられた。

### E. 結論

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産生に違いがみられる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Yonekura, S., Okamoto, Y., Okawa, T., Fujikawa, A., Chazono, H., Sakurai, D., et al. Effects of aging on the natural history of seasonal allergic rhinitis in middle-aged subjects in south chiba. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011. *in press*
- 2) Fujimura, T., Yonekura, S., Horiguchi, S., Taniguchi, Y., Saito, A., Yasueda, H., Inamine, A., Nakayama, T., Takemori, T., Taniguchi, M., Sakaguchi, M., and Okamoto, Y. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in two-year sublingual



immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. Clin. Immunol.138:255-265,2011

- 3) Fujimura, T., Yonekura, S., Taniguchi, Y., Horiguchi, S., Saito, A., Yasueda, H., Nakayama, T., Takemori, T., Taniguchi, M., Sakaguchi, M., Okamoto, Y. The induced regulatory T cell level, defined as the proportion of IL-10(+)Foxp3(+) cells among CD25(+)CD4(+) leukocytes, is a potential therapeutic biomarker for sublingual immunotherapy: a preliminary report. Int Arch Allergy Immunol. 153:378-387, 2010

## 2. 学会発表

- 1) 米倉修二, 櫻井大樹, 茶菌英明, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝: スギ花粉症の自然経過に与える加齢の影響についてポスター発表. 日本アレルギー学会春季臨床大会. 2010年5月8日: 京都
- 2) 米倉修二, 山崎一樹, 櫻井大樹, 茶菌英明, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝: スギ花粉症の自然経過に与える加齢の影響について 口頭発表. 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2010年5月20日: 仙台
- 3) Inamine, A., Sakamoto, A., Yoshida, N., Arima, M., Ikari, J., Hatano, J., Okamoto, Y and Tokuhisa, T. IL-21 is essential for Long-lived Plasma Cell differentiation. Oral presentation. 国際免疫学会. 2010年8月22-27日: 神戸
- 4) Yonekura, S., Yamasaki, K., Katada, K., Kikkawa, N., Okamoto, Y. Present Situation of Allergic Rhinitis in Japan. シンポジウム. 日韓耳鼻咽喉科学会. 2010年9月10日: ソウル.
- 5) 稲嶺絢子, 有馬雅史, 伊狩潤, 岡本美孝, 徳久剛史: IgE 産生細胞の維持機構の解

析 口頭発表, 日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日

: 東京

- 6) 米倉修二, 山本陸三朗, 櫻井大樹, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 富板美奈子, 下条直樹, 河野陽一: 小児における気道アレルギー疾患発症の経過に関する検討 口頭発表, 日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月27日: 東京
- 7) 米倉修二, 山本陸三朗, 櫻井大樹, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 富板美奈子, 下条直樹, 河野陽一: アレルギー性鼻炎の発症・増悪を修飾する因子 シンポジウム, 小児アレルギー学会, 2010年12月6日: 横浜
- 8) 稲嶺絢子, 堀口茂俊, 米倉修二, 櫻井大樹, 岡本美孝: アレルギー惹起における長期生存型抗体産生細胞の形成機構の解明 口頭発表, 日耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2011年2月10-12日: 大分

## G. 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

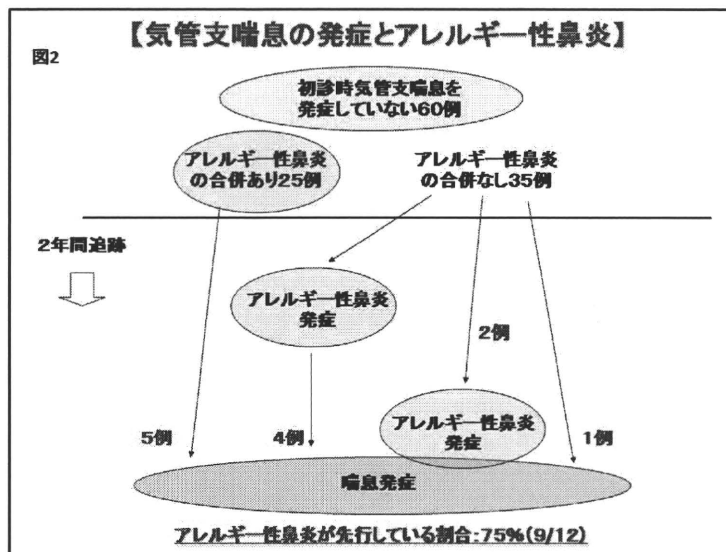
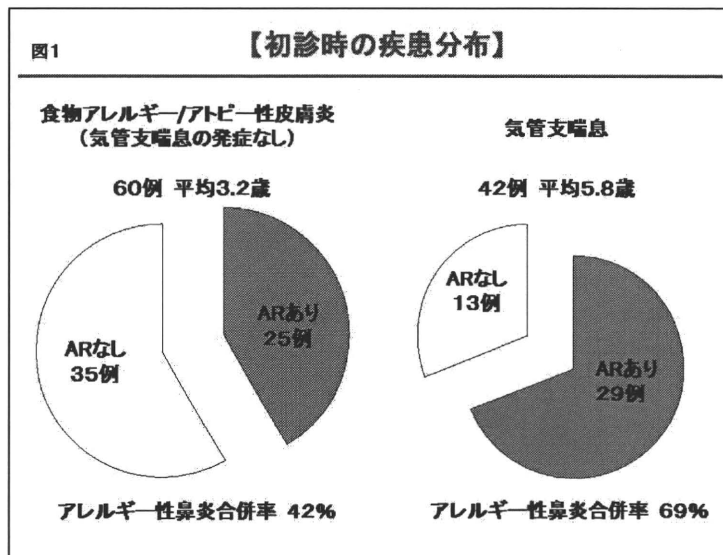


表1 【アレルギー性鼻炎の発症】

患者背景		鼻炎を発症していなかった48例		P値
		鼻炎発症あり 19例	鼻炎発症なし 29例	
初診時年齢	平均±SD	2.8±1.8	3.5±3.2	0.90
追跡期間	平均±SD	4.3±1.3	2.8±2.0	0.15
男児の割合		79.0%	79.3%	0.74
両親の既往*		21.2%	34.5%	0.60
喘息の合併(初診時)		21.1%	31.0%	0.67
鼻汁好酸球の検出(初診時)		36.8%	0%	0.0018
末血好酸球割合(初診時)	<5%	36.8%	86.2%	0.0012
	≥5%	63.2%	13.8%	
総IgE(初診時)	<360 IU/ml	47.4%	82.8%	0.015
	<720 IU/ml	10.5%	10.3%	
	≥720 IU/ml	42.1%	6.9%	
ハウスダストCAP-RAST Score (初診時)	<2	15.8%	62.1%	0.00058
	2-3	21.1%	24.1%	
	4-6	63.2%	13.8%	

\*両親の既往:アトピー性皮膚炎、気管支喘息、通年性アレルギー性鼻炎

## 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 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 年度に 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により omalizumab 10 µg/ml の濃度でダニ感作を阻止することを証明した。平成 22 年度においては小分子薬剤を原因とするアナフィラキシー症例の血清を用い、同様の濃度の omalizumab (10 µg/ml) が感作を阻止することを確認した。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 関与の確実な証明法の 1 つとして位置づけられると考えられる。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、即時型皮膚反応は必ずしも IgE の存在を示すとは限らず、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現在は施行困難である。RAST 或いは IgE 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固相化が障壁となり樹立は難しい。

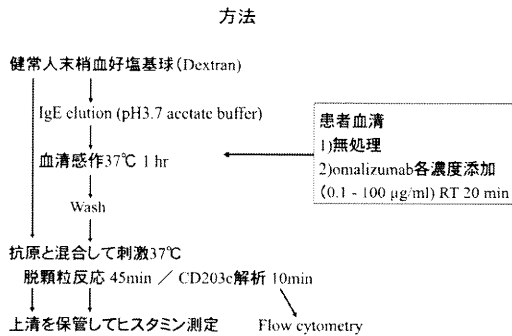
我々は今までに薬物アレルギー検査法の一つとして好塩基球活性化を用いてきた。

結果の信頼性が高く ELISA 系に比べ鋭敏な特長を有するが、IgE が活性化に関与することを証明するものではない。しかしながら、臨床で使用可能となった抗 IgE 抗体 omalizumab を組み合わせることで好塩基球のダニ感作に IgE が関わっていることを昨年度に確認した。今回は、小分子薬剤によるアナフィラキシーに IgE が関与することを omalizumab を用いて証明することを試みた。

### 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。この血清を用いて細胞感作を行い、刺激による惹起される活性化の程度を調べることで IgE 関与を判定する。測定する対象細胞として、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。実験条件は既に前年度に確立させてあるので、今回は薬剤アレルギーのうちでもラテックス、ストレプトマイシン、フタルアルデヒドによるアナフィラキシーにおける IgE 関与の証明を試みた。



### C. 結果

まず、細胞としてはアレルギー疾患を持たない健康人の末梢血好塩基球を用い、細胞機能の指標として脱顆粒を解析した。CD203c は、IgE 剥離処理と血清感作を行ったあとは発現が誘導されてしまい、活性化の判定には役立たない。さらに今まで行っていた実験条件に対して、結果に影響を及ぼさない範囲で処理時間の短縮を図り、好塩基球からの IgE 剥離処理を 1 分 on ice にて、患者血清の omalizumab 処理を室温 20 分、好塩基球の血清感作を 37 度 1 時間で行い、刺激による好塩基球脱顆粒を上清中へのヒスタミン遊離で判定した。臨床的にアナフィラキシーを発症した症例で、既に即時型皮膚反応により原因薬物と判明しているラテックス (図 1)、ストレプトマイシン (図 2)、フタルアルデヒド (図 3) のいずれにおいても omalizumab は血清感作を抑制した。omalizumab を投与されているヒトの血中濃度と同等の 10µg/ml 濃度の存在下

で完璧に感作を阻止することが判明し、薬剤性アナフィラキシーの発症に IgE が関与していることを確認した。

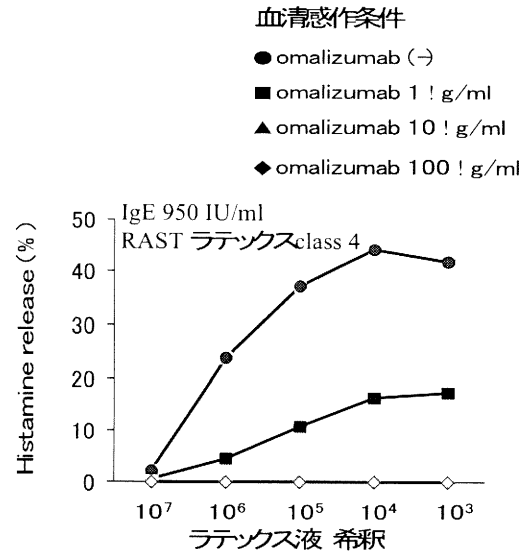


図 1 omalizumab による、ラテックスに対する感作の抑制

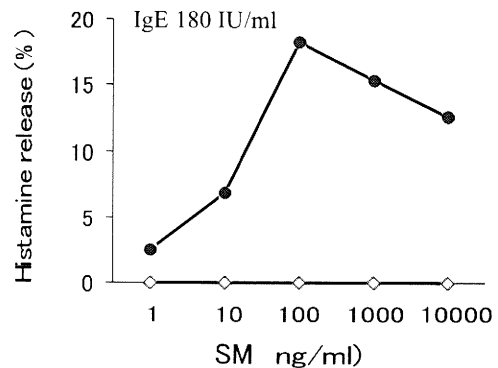


図 2 omalizumab による、ストレプトマイシンに対する感作の抑制

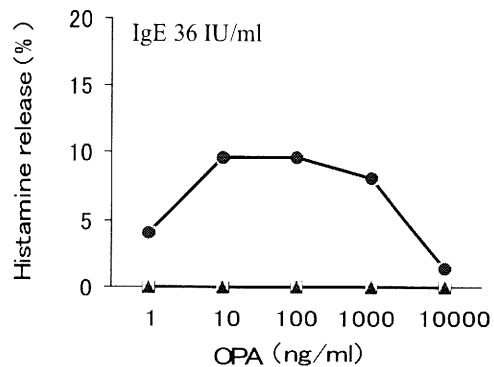


図 3 omalizumab による、フタルアルデヒドに対する感作の抑制

#### 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、従来より IgE 依存性反応と考えられている臨床病態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いて、IgE 関与証明のための有用かつ安全な検査とすることができよう。

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、今後ヒト 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

本研究では omalizumab を用い、薬剤性アナフィラキシー患者の発症機構において IgE が関与することを、*in vitro* の好塩基球感作阻害実験により証明しえた。健常人の好塩基球を使用する点について今後改良する余地はあるが、患者に対して抗原を投与することなく、血清だけを用いる *in vitro* 検査で IgE の機能的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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1)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* 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)Sano Y, Yamada H, Ogawa C, Yamaguchi M. Some asthmatics show elevation of the peripheral venous oxygen pressure (PvO<sub>2</sub>). *Allergol Int* 60(1): 109-110, 2011.
- 4)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.
- 5)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.
- 6)山口正雄。薬物アレルギー。月刊薬事。52(5):685-689, 2010。じほう。
- 7)山口正雄。一般薬、抗菌薬の薬物アレルギー検査法。p32-35。監修 秋山一男。アレルギー専門医のためのアレルギー検査と免疫療法の実践。協和企画。2010
- 8)山口正雄。喘息の危険因子。p15-20。気管支喘息 こう診る・こう考える。日本医事新報社。2010。
- 9)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。
- 10)山口正雄。気管支ぜんそく。からだの科学。268:75-79, 2010。科学評論社。

## 2. 学会発表

- 1) 山口正雄。シンポジウム3。気管支喘息の病態の新知見。新規生物学的治療の最前線。第50回日本呼吸器学会学術講演会。平成22年4月23-25日。
- 2) 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。
- 3) 長瀬洋之、戸田貴子、杉本直也、中瀬裕子、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、大田 健。ミニワークショップ。JGL2009、GINA、EPR3 喘息コントロールテスト(ACT)における喘息コントロール評価の比較。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):1366,2010.
- 4) 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.
- 5) 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)
- 6) 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.
- 7) 長瀬洋之、戸田貴子、杉本直也、中瀬裕子、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、大田 健。ミニワークショップ。JGL2009、GINA、EPR3 喘息コントロールテスト(ACT)における喘息コントロール評価の比較。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):1366,2010.
- 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-Fc $\gamma$ RI  $\gamma$ -chain mAb. 14th International Congress of Immunology,

August 22-27, 2010 Kobe.

- 11) Nakase Y, Sugimoto N, Toda T, Kuramochi M, Tashimo H, Nagase H, Yamamoto A, Takeshita K, Yamaguchi M, Ohta K. A case of toxocariasis who presented abnormal tubular structures in lung fields. Joint Meeting combining The 3rd meeting of the Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging. January 28-30, 2011 Awaji Island, Japan.
- 12) 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.
- 13) 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.

- 14) Nagase H, Toda T, Kamiyama A, Nakase Y, Sugimoto N, Yoshihara H, Kuramochi M, Tashimo H, Arai H, Yamaguchi M, Suzuki N, Ohta K. Usefulness of measuring the level of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in various respiratory diseases. 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

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**

喘息治療に吸入ステロイド薬の使用が普及し、そのコントロールが以前よりも向上した結果、喘息死数が減少しているが、そのほとんどは高齢者で占められている。高齢者喘息では末梢気道障害が強く、末梢気道病変対策が重要である。吸入指導は大切であり、吸入手技の正しくない高齢患者に対して、あらためて吸入指導を行えば、効果を維持することが期待できる。喘息の自己管理を進め、予後を改善していくためには、吸入ステロイド薬の普及（特に非専門医へ）とその吸入指導が重要である。喘息死ゼロを目指すには、高齢者喘息対策が重要であり、正しく吸入ステロイド薬を使用しているかどうかを確認し、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。

**A. 研究目的**

近年、喘息治療に吸入ステロイド薬の使用が普及し、喘息のコントロールが以前よりも向上した結果、喘息死が減少している。しかし高齢者において、非専門医における吸入ステロイド薬の使用率は非高齢者と比べて低い上に、喘息死における高齢者の占める割合が高いのが実情である。病態生理学的には高齢者喘息で末梢気道障害の強いことが言われており、その対策が必要である。吸入ステロイド薬使用に際しては吸入指導を行うことが大切であるが、高齢者喘息では吸入指導の理解不足が懸念される。そこで、高齢者喘息と非高齢者喘息との末梢気道病変の相違を検討し、高齢喘息患者への吸入指導前後における喘息症状および末梢気道病変の経時的变化を検討する。

**B. 研究方法**

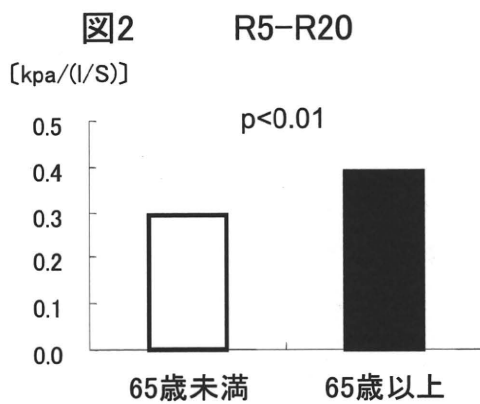
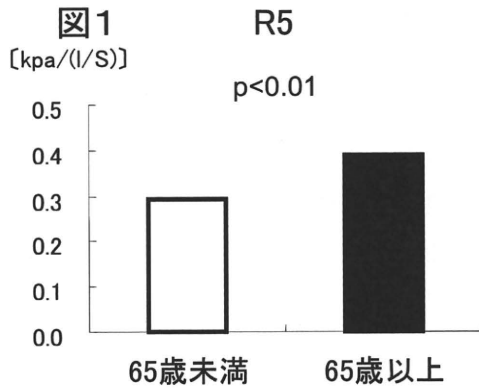
近畿大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科外来通院中の喘息患者104名（65歳以上の高齢患者群54名、65歳未満の非高齢患者群50名）に対して、高齢者に負担の少ないインパルスオキシレーションシステム（IOS）を用いて気道抵抗を測定し、各群間で比較検討した。また、高齢喘息患者12名、非高齢患者は8名に対し、使用中の吸入ステロイド薬の吸入方法をあらためて指導し、経時的にIOSを用いて気道抵抗を測定した。（倫理面への配慮）

個人情報保護のため、匿名化については識別コードを付け、個人を識別できる情報は使用しない。結果を公表する際は、患者個人を特定できる情報を含めないようにする。侵襲のある検査は無い。



### C. 研究結果

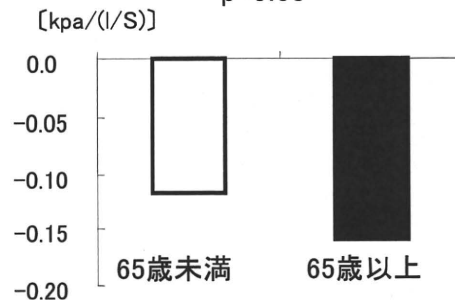
IOSによる気道抵抗測定の結果、高齢患者群では非高齢者群と比較してR5(全気道抵抗、図1)とR5-R20(末梢気道成分、図2)の高いことが分かった。



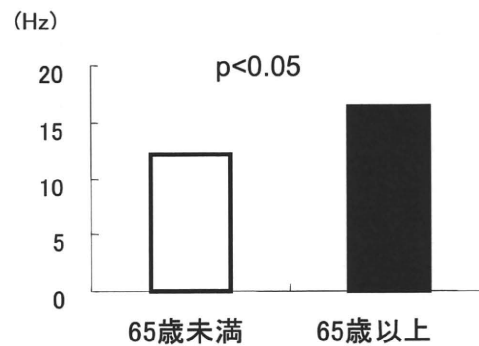
また、X5(末梢肺の弾性抵抗、図3)、Fres(共振周波数、図4)も高齢患者群の方が高かった。

あらためて十分に理解するまで吸入指導を行った高齢者喘息症例について、指導後約半年から1年間に渡って症状の改善やIOSのR5、R5-R20、X5、Fresなどの値が安定して維持できた(図5~8)。

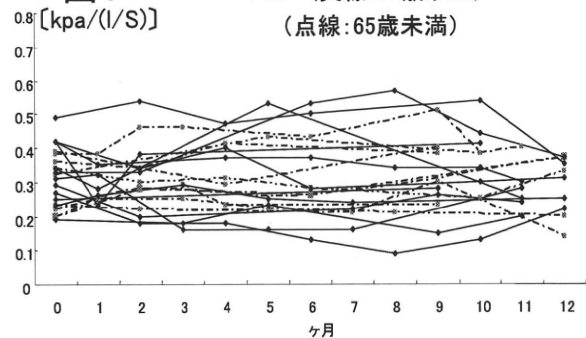
**図3 X5**  
p<0.05



**図4 Fres**



**図5 R5 (実線:65歳以上) (点線:65歳未満)**



**図6 R5-R20 (実線:65歳以上) (点線:65歳未満)**

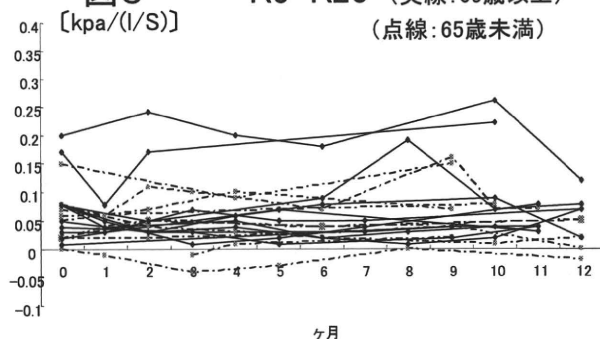


図7 X5 (実線:65歳以上)

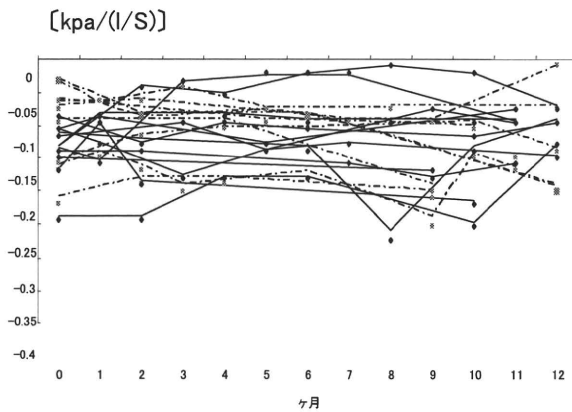
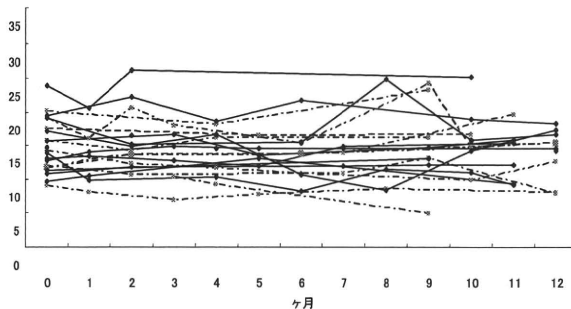


図8 Fres (実線:65歳以上) (点線:65歳未満)



#### D. 考察

我が国で作成された喘息ガイドラインに、「喘息は好酸球を中心とした慢性気道炎症である」と記され、治療薬として最も抗炎症効果の強い吸入ステロイド薬が推奨されるようになってから約18年が経過した。この間、吸入ステロイド薬は普及し、その効果は、喘息死数の減少に如実に表れている。1999年には年間6000名弱であった喘息死数が年々減少し、2009年には2139名にまで低下した(厚生労働省人口動態統計速報より)。しかしながら、この2139名のうち、65歳以上の高齢者が88%と大半を占めている。高齢喘息患者を対象とした調査によると、喘息非専門医受診者や老人施設入所者、在宅

医療受療者における吸入ステロイド使用率は22~34%と、喘息専門医受診者での使用率94%と比較して低い(足立ら。アレルギー・免疫:16, 248-259, 2009)。よって、厚生労働省が進めている、「喘息死ゼロ」を実現するためには高齢者喘息対策が非常に重要なテーマになると考える。

高齢者喘息では、末梢気道障害が若年者と比較して強い(Ohruiら。Am Rev Respir Dis:146, 1501-1505, 1992。Lancet:349, 652, 1997)。また、手術標本を用いた喘息の末梢気道病理所見の検討によると、末梢気道では太い気道と同等、もしくはより強い炎症が見られる(Hamidら。J Allergy Clin Immunol:100, 44-51, 1997)。これらのことから、高齢者喘息対策には、中枢気道のみならず、末梢気道病変に対するアプローチが必要であると考えられる。

喘息の日常臨床において、我々は主に中枢気道の気流指標である1秒量(FEV1)やピークフローを用いて気流制限具合を判定し、治療に反映させている。一方、末梢気道病変を表すには種々の検査法があるが、侵襲が大きかったり、専門的な器械に熟練する必要があったりと、ほとんど研究レベルであることが現状である。ところが、IOSは安静呼吸をすることで気道抵抗を中枢成分、末梢成分に分けて解析することが可能である簡便な検査法であり、今回の研究に用いることにした。このIOSを用いた気道抵抗の検討では、高齢者喘息は非高齢患者より末梢気道抵抗の高いことが分かった。IOSは侵襲がなく非常に楽に施行することができるため、高齢者にとっては有用な検査法であると考えられる。

吸入ステロイド薬は喘息治療の核となる薬剤であるが、高齢患者に対しては前述のご

とく、特に末梢気道まで薬剤の到達することが重要である。中枢から末梢の気道まで最も効率よく到達・沈着しやすい吸入薬剤の粒子径は2～3 $\mu\text{m}$ であるといわれており(Chest 100: 1106-1109, 1991)、現在我が国においてこの小さな粒子径を有する吸入ステロイド薬を使用することが可能である。

さて、吸入ステロイド薬は、上手に正しい方法で使用しなければ期待する効果は得られない。患者のコントロールが悪化傾向にあるときは、吸入薬を増量したり他の薬剤を上乗せしたりすることよりも、吸入ステロイド薬を正しく使用しているかどうかをまず担当医が確認することが大切である。今回、このような患者に対して、あらためて吸入指導を行ったところ、その効果を半年から1年間に渡り維持することが分かった。もし吸入手技が正しくなければ、理解、実践できるまで再指導することが必要である。しかしながら高齢者では、器具操作が正しくできなかったり、薬剤の噴霧と吸気と同調ができなかったりする場合もあるため(加圧噴霧式の場合)、スパーサーの併用や家族、介護者の協力も欠かせないこともある。このように、吸入ステロイド薬が正しく使用されて、広く効果や安全性の認識が高まり、自己管理を徹底していけば良好なQOLや喘息死の減少が期待できる。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。当施設では、大阪府南部地域の医師会との間で喘息病診連携を始めており、「喘息死ゼロ作戦」を着々と進めているところである。

## E. 結論

喘息の自己管理を進め、予後を改善していくためには、吸入ステロイド薬の普及(特に非専門医へ)とその吸入指導が重要である。喘息死ゼロを目指すには、末梢気道障害の強い高齢者喘息対策が重要であり、正しく吸入薬を使用しているかどうかを確認し、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。

## G. 研究発表

学会発表

岩永賢司、東田有智. 喘息患者における高齢者と非高齢者のIOSを用いた気道抵抗の比較. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会. 平成22年11月、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   | 特になし |
| 2.実用新案登録 | 特になし |
| 3.その他    | 特になし |

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

『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

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  
山田秀樹 岐阜県薬剤師会 東濃支部支部長、東濃喘息対策委員会幹事委員  
奥村昌彦 岐阜県薬剤師会 恵那支部支部長、東濃喘息対策委員会幹事委員  
他 12名の東濃喘息対策委員会幹事委員

**研究要旨**

目的：岐阜県内の病院薬剤師による患者吸入指導の実態調査。

対象：岐阜県病院薬剤師会登録の全施設99病院薬局。

方法：2009年5月13日～6月19日にアンケート調査を行い、吸入指導に従事する薬剤師が回答した。

結果：98施設（99.0%）より有効回答を得、内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る。8割以上の薬剤師が吸入指導の効果と重要性を認識する一方、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。8割以上の者が吸入指導法を学ぶ要望がある。

考察：県内病院薬剤師による患者吸入指導体制は十分とは言えない状態である。

**A. 研究目的**

平成18年度に、厚生労働省で立案された『喘息死ゼロ作戦』を受け、翌19年に、県医師会に喘息実施事業連絡協議会が発足された。現在、県医師会では、診療ガイドラインの普及、喘息カードによる病診連携の構築、患者教育や情報提供など、県下全域で積極的な活動を推進している。喘息治療において、吸入ステロイド薬は第一選択薬であり、日本アレルギー学会による『喘息予防・管理ガイドライン（2009年度版）』においても、吸入ステロイド薬による早期からの積極的な治療介入が推奨されている。吸入薬には、各々の専用吸入器具（吸入デバ

イス）があるが、操作方法はデバイスごとに異なる。吸入薬の開発メーカーは、より簡便なデバイス開発の努力を続けているが、個々の患者で見た場合、十分に適さない場合があり、様々な操作ミスが生じている。吸入デバイスをスムーズに的確に用い、吸入できるかことは、患者の良好な服薬アドヒアランスの維持のために不可欠である。医師は処方時に、その患者にとって最も適する吸入デバイスは何かを考慮選択して、処方することは大切であるが、的確な患者吸入指導を継続的に行うことがより重要である。そのため、吸入指導における薬剤師の役割が再認識されている。現在、薬剤の