

201126006A

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23年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 大田 健

平成24(2012)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 23 年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 大田 健

平成 24 (2012) 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. ミニマムエッセンスの作成

大田 健 . . . . . 12

#### 2. 喘息難治化に関与する IgE 抗体の経年的変化

秋山 一男 . . . . . 22

#### 3. 喘息難治化に関与する IgE 抗体の経年的変化

足立 満 . . . . . 39

#### 4. 呼気 NO の気管支喘息コントロールへの応用

棟方 充 . . . . . 47

#### 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 —尿中ロイコトリエン E4 について—

森川 昭廣 . . . . . 53

#### 6. 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 . . . . . 58

#### 7. 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 . . . . . 61

#### 8. 「アレルギー性鼻炎の発症の検討からの治療戦略」に関する研究

岡本 美孝 . . . . . 65

#### 9. 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 . . . . . 67

10. 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 . . . . .	71
12. 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 . . . . .	74
13. 高齢者喘息の病態に関する研究	東田 有智 . . . . .	79
14. 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 . . . . .	83
15. 『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 患者吸入指導体制の確立に関する研究	大林 浩幸 . . . . .	87
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	. . . . .	91
Ⅳ. 主な研究成果物		
1. アレルギー疾患の早期診断、早期治療指針	. . . . .	100
2. 喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針	. . . . .	169

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)

総括研究年度終了報告書

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 主任教授

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

近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

眞弓光文 福井大学 理事、副学長

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

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

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 教授

研究協力者

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

東田有智 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授

東元一晃 鹿児島大学医学部呼吸器内科 講師

相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授

大林浩幸 東濃中央クリニック 院長

萩原照久 萩原医院 院長

鈴木育夫 鈴木医院 院長

大森千春 大森メディカルクリニック 院長

平山貴度 平山医院 院長

長瀬洋之 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。平成 21、22 年度に引き続き 23 年度において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きたが、薬剤師との連携の重要性が明瞭になった。さらに喘息の気道炎症を反映する新たな指標である呼気 NO (FeNO) については、診断と治療の両面での有用性を示す知見が集積された。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であり、治療に伴う変化については、アトピー型の喘息では ACT や 1 秒量との相関がみられた。喘息診断指針の中で FeNO を明確な形で記載することが可能となった。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、Th2 サイトカイン抑制薬(トシル酸スプラタスト)の効果と遺伝子多型との関連について検討し LTC4S -444 および IL-13G2044A の SNP の関与を認めた。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するとともに、治療としての生活環境の改善の意義を検討した。防ダニシーツの使用と環境調整により寝具、寝室の Der 1 量が減少し喘息症状と %PEF 値が改善すること、環境調整が寝室の湿度を低下させることもダニ減少に寄与することが明らかになった。花粉症、食物アレルギーでは、自然歴や喘息との関連性も視野に解析し、喘息への進展の予防の観点からも検討を行った。花粉症では、小児期に発症した花粉症はほとんどが改善なく成人に移行すること、成人でも容易には寛解しないことが判明するとともに、食物アレルギーでは、ダニ抗原への早期感作と RV 感染が喘息発症のリスクを高めることが示された。本研究班の成果を取り入れた「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」を作成した。

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、「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」の改訂版の作成と作戦の推進および「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診断指針」の作成を含む本研究の成果は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した。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こととした。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ことを目指した。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した。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目指し、検討を進めた。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た。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、薬剤の臨床効果を予知する遺伝子の検討、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

えられた。

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を作成し、これ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、アレルゲンの同定法の開発と検証なども独創的であり、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ゲン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を行った。平成 21、22 年度に引き続き 23 年度にお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した。また喘息の重症化を予知する遺伝子リスク診断の確立、薬剤の

臨床効果を予知する遺伝子の検討、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した。

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った。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、特にアトピー型の喘息において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慢性副鼻腔炎の合併例、可逆性に乏しい固定性気流閉塞を示す症例も含めて検討を行った。また、21 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との結果が得られたのに引き続き、22 年度以降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、気管支喘息患児を対象に、Th2 サイトカイン抑制薬 (トシル酸プラタスト) の効果と遺伝子多型との関連について検討した。アレルゲン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) 或いはシャーレ法によりダニアレルゲンについて実施した。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ゲンの量 (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をまず検討するとともに、超極細繊維敷布団・枕カバーの使用と環境調整が症状および治療に及ぼす効果について検討した。花粉症では、アレルギー性鼻炎を対象に小児期発症から成人への移行に関する自然経過を観察した。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、環境抗原曝露量と感作、呼吸器ウイルス感染症についての検討を継続した。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に反映させることとした。

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した。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った。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った。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、実験を行った。

## 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」の改訂にむけた研究

得られた結果を反映して「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」の改訂を行った。また成人気管支喘息診療、食物アレルギー、アナフィラキシー(ショック)に関してミニマムエッセンスを作成した。

#### 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前年度までの研究結果で判明しており、平成 23 年度の解析では気管支ぜんそくの治療経過において FeNO 値は、重症度が上がるにつれて高い傾向があり、その変化量は FEV1 の変化と有意な相関を認めた。しかし、非アトピー型の症例や慢性副鼻腔炎合併症例では FeNO の変化量は他指標の変化量との相関に乏しかった。平成 22 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。平成 23 年度の検討により、タバコ煙やウイルス感染に対する肺の抗酸化ストレス応答を制御する遺伝子 Nrf2 の多型が呼吸機能の経年的な変化と関連することが明らかとなった。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、さらには遺伝子多型と関連しており、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事が明らかとなった。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。

##### 2) 重症度判定基準

本邦の「喘息予防・管理ガイドライン 2009」(JGL2009)では、最重症持続型で通年性アレルギー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。重症喘息の病態において IgE が何らかの意義を持つことが示唆されている。そこで、154 名の喘息患者を対象に、10 年前 ( $\pm$ 2 年)と現在の IgE 値よりその変化値 ( $\Delta$  IgE) を求め、 $\Delta$  IgE を基準に分けられた 4 群について比較検討を行った。その結果、IgE の上昇群において現在の治療ステップ、重症度、経口ステロイド薬の使用頻度が高く、%FEV1 は低かった。また、IgE 上昇群において真菌に対する特異的 IgE の陽性率が高いことが判明した。これらより、IgE の経年的上昇は喘息の重症化及び難治化と関係していることが示唆された。

##### 3) 早期介入による治療指針

平成 23 年度の研究では成人ダニ感作喘息症例を対象として、無作為環境調整・整備介入試験による Der 1 量と臨床症状の変化、環境調整・整備による治療介入がアレルギー性鼻炎に与える影響、冬期の寝室の温度、湿度と Der 1 量の関係、環境整備指導と Der 1 量との関係について検討し、寝室および皮膚・寝具の Der 1 個人曝露量のモニタリングが喘息の管理に有用であるかについて検討した。介入群では寝具、寝室（床）の Der 1 量は有意に減少したが、非介入群では変化しなかった。介入群では臨床症状点数が有意に減少し、シャワー設置期間中の最低%PEF 値が有意に増加した。介入後／介入前の寝室の Der 1 量比は介入後／介入前の呼気 NO 比と正の相関を、%PEF 改善度と負の相関を認めた。環境調整・整備による治療介入を行った症例では秋季と比較して冬期において寝具 Der 1 量が有意に減少し、秋季と比較して冬期の鼻炎症状が改善した。冬期の湿度 50%未満の寝室では 50%以上の寝室と比較して寝具の Der 1 量が有意に低かった。湿気対策整備点数が高いほど寝室の朝の湿度は低かった。環境整備点数は 1 年後の皮膚 Der 1 量と負の相関を示した。Der 1 曝露量の減少が喘息症状を改善させ、環境整備を推奨することの妥当性を明らかにした。また、環境調整が寝室の湿度を低下させることが判明し、ダニ低減効果に結びついたものと考えられた。

#### b) 小児喘息

##### 1) 早期診断基準

平成 21 および 22 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。鼻腔中 NO 濃度 (FnNO) を解析したところ、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あることが示唆された。しかしながら 23 年度の検討では、FnNO は喘息重症度とは相関を示さず、鼻炎の診断に限定して有用と考えられた。

##### 2) 重症度判定基準と治療介入の基準

平成 22 年度においては、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、副腎皮質ステロイドの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。23 年度においてさらに追跡を行ったところ、5 歳時点でも喘息と診断された児は 47% で、寛解と診断された児は 44% であった。治療を加味した真の重症度が 3 歳時点で間欠的であると寛解に至る割合が高かったが、両親の喘息家族歴、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーの既往、吸入抗原特異的 IgE 陽性、高 IgE 血症、好酸球増多が寛解を阻み持続させやすい因子であった。現行の乳児喘息の診断基準に基

づいて診断される乳児喘息の治療においては、過小治療による弊害あるいは逆に不要な治療の継続による弊害を避けるために、児の喘息の phenotype と児の成長に伴う喘息病態の変化を正しく把握し、それに基づく適切な長期管理が求められる。

#### c) 花粉症/アレルギー性鼻炎

早期診断、重症度判定、早期治療介入について、平成 21 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。22 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、うち 10 名では鼻炎の発症が先行した。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。平成 23 年度においては、スギ花粉症の自然歴を検討し、小児ではほとんど改善なく成人に移行すること、成人でも容易に寛解しないこと、抗原特異的免疫療法の効果は長期にわたり続くことが判明した。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が、一旦発症したアレルギー性鼻炎は長期にわたって持続することが示唆された。

#### d) 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きた。現在 3 歳半を過ぎている 69 名 (BA 発症 23 名; 喘息発症率= 33.3%、喘鳴あり 9 名、喘鳴なし 37 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曝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が、喘息発症例では全例が RSV は陰性であった。アトピー素因の強い乳児において、ダニ抗原への早期感作と RV 感染が 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により、IgE 抗体の関与を証明するとともに、アスピリンが好塩基球の反応性に影響を与えることが明らかとなった。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、病態に関わる薬物の作用機序を明らかにしたということは、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た。

## 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、患者に対し的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る。そこで、薬剤師に対して吸入指導を実施するとともに、吸入指導に関する検定試験を行った。109 名の調剤薬局薬剤師のうち 107 名が合格し、実際に患者吸入指導を行う知識と技量を有することが示された。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連携すべき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。実際に喘息吸入薬に関する「服薬情報提供書」を用いて薬剤師から処方医に情報伝達を行うことにより、患者の薬剤理解や吸入手技の改善がみられた。

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 35 名、65 歳未満の非高齢患者群 63 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。呼吸抵抗は非高齢者よりも高齢者において ACT スコアや QOL 点数とよく相関した。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。すでに、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (モン

テルカスト細粒 4 mg) の臨床効果に関しては 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ている。平成 23 年度においてはトシル酸スプラタストの臨床効果と遺伝的背景の解析を進め、LTC4S-444 では AAの方が、そして IL-13 G2044A では GG(野生型)の方が responder で優位に多いという結果が得られた。これらの知見により、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を対象とし、Der 1 個人曝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。寝具の Der 1 量は特に冬期において環境調整・整備により減少し、冬期の湿度が 50%未満での寝室では 50%以上の寝室と比べて Der 1 量が有意に低かった。ダニの発生源を減らす環境整備は皮膚、寝具、寝室の Der 1 量の減少をもたらした。

#### c) マウスによる抗原誘発試験法確立の試み

免疫不全 SCID マウスにアレルギー疾患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、マウス内でヒト細胞が活性化されて病態の少なくとも一部を形成していることが示された。

### 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きた。『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、慢性副鼻腔炎の合併例では、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で、そして喘息の発症抑制にもつながることを明らかにした。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早期感作と RV 感染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。さら

に、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）および Th2 サイトカイン抑制薬（トシル酸スプラタスト）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。環境中のアレルゲン量の測定では、皮膚と寝具における室内塵 Der 1 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 量減少が症状の改善をもたらすこと、環境調整が湿度低下効果を持つことから、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白血球を移入し、抗原誘発試験を行う実験系では、マウス体内で移入したヒト白血球が IgE 産生をはじめとして病態および所見の惹起に関与する所見が得られている。患者にとってリスクのある抗原チャレンジテストを回避できる点で有用な実験系と期待される。

これらの成果を反映させて「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」を作成した。また、成人気管支喘息診療、食物アレルギー、アナフィラキシー（ショック）のミニマムエッセンスを作成した。このミニマムエッセンスは、日本医師会を通じて全国の診療施設に配布する予定であり、医療の現場で大いに活用されることが期待される。

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、3 年間にわたっ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できた。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。

## 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きた。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、研究成果を各班員の研究の更なる積み重ねにより構築することができた。この成果を反映させて「アレルギー疾患の早期診断、早期治療のための診療指針」と「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」の改定を行った。また日本医師会の協力により、成人気管支喘息診療、食物アレルギー、アナフィラキシー（ショック）のミニマムエッセンスを作成し、全国の日本医師会会員に配布することが現実化した。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、今回改定した診療指針を通じて早期診断を確立し、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。またアレルギー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、新たな診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

なし

#### G. 研究発表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表参照

#### 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予防・治療研究事業）

分担研究年度終了報告書書

## 成人気管支喘息診療のミニマムエッセンス

### 食物アレルギーのミニマムエッセンス

### アナフィラキシー（ショック）のミニマムエッセンス

作成

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	主任教授
研究協力者	長瀬洋之	帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学	准教授
	大森千春	大森メディカルクリニック（東京都板橋区）	院長
	鈴木育夫	鈴木医院（東京都板橋区）	院長
	平山貴度	平山医院（東京都板橋区）	院長
	萩原照久	萩原医院（東京都板橋区）	院長

**研究要旨** 本研究班の活動目的は、アレルギー疾患の予後改善を達成することにある。この実現のためには、本研究班で得られた知見を含めて、広く非専門医を含めた医師に情報を提供する必要がある。なかでも、生命予後に関連する可能性のある、気管支喘息、アナフィラキシーショック、その背景にある食物アレルギーについての最新かつ最も重要なエッセンスを広く提供することが、アレルギー疾患の予後改善に貢献すると考える。そこで、上記の研究代表者および研究協力者からなるワーキンググループを形成し、3つのテーマに関するミニマムエッセンスを作成した。成人気管支喘息については、日本アレルギー学会作成のアレルギー疾患診断・治療ガイドラインに準拠し、食物アレルギーおよびアナフィラキシー（ショック）に関しては、日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会作成の、食物アレルギー診療ガイドラインに準拠し、各々ミニマムエッセンスとして作成した。作成にあたっては、実地医家からのニーズを最重視した内容とし、体裁も臨床現場で参照しやすいようにコンパクトに作成した。本ミニマムエッセンスは、日本医師会を通じて、全国に17部配布される。第一線の医療現場への情報提供に資することで、アレルギー疾患の予後改善に貢献するものとする。

#### A. 研究目的

本研究班の活動目的のひとつは、アレルギー疾患の予後改善を達成することにある。この実現のためには、本研究班で得られた知見を含めて、広く非専門医を含めた医師に最新の情報を提供する必要がある。なかでも、生命予後に関連する可能性のある、

気管支喘息、アナフィラキシーショック、その背景にある食物アレルギーについての最新かつ最も重要なエッセンスを広く提供することが、アレルギー疾患の予後改善に貢献しうると考える。

#### B. 研究方法

そこで、上記の研究代表者および研究協



力者からなるワーキンググループを形成し、3つのテーマに関するミニマムエッセンスを作成した。また、本企画は、今村 聡氏（日本医師会常任理事）にもご協力いただいた。

成人気管支喘息については、日本アレルギー学会作成のアレルギー疾患診断・治療ガイドラインに準拠し、食物アレルギーおよびアナフィラキシー（ショック）に関しては、日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会作成の、食物アレルギー診療ガイドラインに準拠し、各々ミニマムエッセンスとして作成した。作成にあたっては、実地医家からのニーズを重視し、最も重要と考えられる内容をコンパクトに作成した。

#### C. 研究結果

各々のミニマムエッセンスを添付する。食物アレルギー、アナフィラキシー（ショック）は見開き1枚、成人気管支喘息は見開き2枚にまとめ、日常診療のなかでも参照可能な体裁とするように留意した。本ミニマムエッセンスは、日本医師会を通じて、全

国に17部配布される。

#### D E. 考察・結論

作成にあたっては、実地医家からのニーズを重視し、最も重要と考えられる内容をコンパクトに作成した。第一線の医療現場への情報提供に資することで、アレルギー疾患の予後改善を達成することに貢献するものとする。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

# 成人気管支喘息診療のミニマムエッセンス

成人気管支喘息診療のミニマムエッセンス作成ワーキンググループ 編

本書は、アレルギー疾患診療・治療ガイドライン(社団法人 日本アレルギー学会作成)を元に作成した研究報告書(裏面奥付参照)の一部を改編したミニマムエッセンスです。

## 1. 診断

診断は、①発作性の呼吸困難、喘鳴、咳、胸苦しさなどの症状の反復、②可逆性の気流制限、③他の心肺疾患などの除外による。過去の救急外来受診歴や、喘息治療薬による症状の改善は診断の参考になる。喘鳴や呼吸困難を認めず、診断に苦慮する場合は、気道過敏性試験を依頼するか、吸入ステロイド薬や $\beta_2$ 刺激薬による治療的診断を考慮する。

表1. 成人喘息診断の目安

	一般診療	専門診療
1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、咳の反復	問診：夜間、早朝に出現しやすい。 聴診：喘鳴は、強制呼気時に頸部で聴取しやすい。	
2. 可逆性の気流制限	問診：無症状期をはさんで、発作が反復	気道可逆性試験
3. 症状が他の心肺疾患によらない(表3)	胸部レントゲン撮影	
4. 気道過敏性の亢進	問診：運動、気道ウイルス感染、アレルゲン曝露、気象変化、精神的ストレス、月経などで症状が惹起される。	気道過敏性試験
5. アトピー素因	血清特異的IgE抗体	即時型皮膚反応
6. 気道炎症の存在	喀痰細胞診や末梢白血球像における好酸球増多	呼気一酸化窒素濃度測定

1、2、3が臨床診断上重要である。4、5、6は他の所見とともに喘息診断を支持する。

## 2. 他疾患の鑑別

中高年発症で、喫煙歴を有する場合、COPDの存在を念頭におく。COPDでは、気管支拡張薬吸入後の1秒率が70%未満、高分解能CTで低吸収域、肺拡散能低下などの所見を認める。診断に迷う場合は、専門医へ紹介する。

標準治療に対する反応が十分得られない場合は、表3の疾患を念頭に、胸部CT、心機能評価、呼吸器専門医や耳鼻咽喉科医への紹介を考慮する。

表2. COPDとの鑑別のポイント

	COPD	喘息
喫煙歴	ほぼ全例あり	ありうる
40歳未満の場合	稀	多い
呼吸困難	進行性・持続性	発作性・ 症例により異なる
夜間の咳込み、覚醒	少ない	多い
症状の変動	少ない	多い

COPD診療のエッセンス(日本COPD対策推進会議)より改変

表3. 喘息と鑑別すべき疾患

1. 上気道疾患：喉頭炎、喉頭蓋炎、vocal cord dysfunction (VCD)
2. 中枢気道疾患：気管内腫瘍、気道異物、気管軟化症、気管支結核、サルコイドーシス
3. 気管支～肺泡領域の疾患：COPD、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、過敏性肺炎
4. 循環器疾患：うっ血性心不全、肺血栓塞栓症
5. アンジオテンシン変換酵素阻害薬などの薬物による咳
6. その他の原因：自然気胸、迷走神経刺激症状、過換気症候群、心因性咳嗽
7. アレルギー性呼吸器疾患：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群)、好酸球性肺炎

### 3. 長期管理における薬物療法プラン

可能な限り呼吸機能を正常化し、QOLを改善し、健常人と変わらない日常生活を送ることが治療の目標である。長期に罹患し、気道リモデリングがある患者では、呼吸機能は正常値まで改善し得ないので、自己最良値に基づいて判定する。コントロール状態は表4に基づいて判断するが、短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(SABA)の使用頻度の問診が簡便である。

薬物治療を、表5の4つの治療ステップに分ける。未治療患者(表6)は、症状が週1回あるかどうかで治療ステップ1と2に分け、連日症状があれば治療ステップ3、さらに治療下でも増悪していれば治療ステップ4とする。治療中の患者は表4を参考にコントロール良好を目指し、コントロール不十分であれば、表5を参考に治療のステップアップを行う。

表4. コントロール状態の評価

	コントロール良好 (すべての項目が該当)	コントロール不十分 (いずれかの項目が該当)	コントロール不良
喘息症状(日中および夜間)	なし	週1回以上	コントロール不十分の項目が3つ以上当てはまる
発作治療薬の使用	なし	週1回以上	
運動を含む活動制限	なし	あり	
呼吸機能(FEV <sub>1</sub> およびPEF)	正常範囲内	予測値あるいは自己最高値の80%未満	
PEFの日(週)内変動	20%未満	20%以上	
増悪	なし	年に1回以上	月に1回以上*

\*増悪が月に1回以上あれば他の項目が該当しなくてもコントロール不良と評価する。

表5. 喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド薬(低用量)	吸入ステロイド薬(低～中用量)	吸入ステロイド薬(中～高用量)	吸入ステロイド薬(高用量)
		上記が使用できない場合以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤(症状が稀であれば必要なし)	上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用 LABA(配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれかを1剤、あるいは複数を用いる LABA(配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数を用いる LABA(配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不良の場合は下記のいずれかあるいは両方を追加 抗IgE抗体 経口ステロイド薬
	追加治療	LTRA以外の抗アレルギー薬	LTRA以外の抗アレルギー薬	LTRA以外の抗アレルギー薬	LTRA以外の抗アレルギー薬
発作治療		吸入SABA	吸入SABA	吸入SABA	吸入SABA

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、LABA：長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬、SABA：短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬

表6. 未治療患者の症状と目安となる治療ステップ

	治療ステップ1 (軽症間欠型相当)	治療ステップ2 (軽症持続型相当)	治療ステップ3 (中等症持続型相当)	治療ステップ4 (重症持続型相当)
喘息症状	週1回未満 軽度で短い	週1回以上だが 毎日ではない	毎日	毎日 治療下でも しばしば増悪
夜間症状	月2回未満	月2回以上	週1回以上	しばしば
日常生活の妨げ	なし	月1回以上	週1回以上	持続的

**表7. 吸入ステロイド薬、吸入合剤の治療ステップ別推奨量**

商品名	治療ステップ1~2 低用量	治療ステップ3 中用量	治療ステップ4 高用量
キュバル®、フルタイド®エアゾール、オルベスコ®、フルタイド®ロタディスク®、フルタイド®ディスクス®、アズマネックス®ツイストヘラー®	100~200 $\mu$ g/日	200~400 $\mu$ g/日	400~800 $\mu$ g/日
バルミコート®タービュヘイラー®	200~400 $\mu$ g/日	400~800 $\mu$ g/日	800~1600 $\mu$ g/日
バルミコート®吸入液	0.5mg/日	1.0mg/日	2.0mg/日
アドエア®ディスクス®(1吸入2回/日)	100ディスクス	250ディスクス	500ディスクス
シムビコート®タービュヘイラー®	1吸入2回/日	2吸入2回/日	4吸入2回/日
アドエア®エアゾール(2吸入2回/日)	50エアゾール	125エアゾール	250エアゾール

**●長期管理薬(コントローラー)の使用に関する注意点**

- ①**吸入ステロイド薬(ICS)**：最も効果的な抗炎症薬である。副作用は、口腔・咽頭カンジダ症、嚔声などで全身性の副作用は少ない。妊娠自体に影響しない。喘息患者の呼吸器感染症の頻度を上げる証拠はない。最大呼気位(最大限呼出したところ)から最大吸気位(最大限吸入したところ)まで吸入し、約10秒間息こらえをしてゆっくり吐き出す。デバイス毎に吸入の強さが適切となるように指導する(はやく深く：フルタイド®ロタディスク®・ディスクス®、アドエア®ディスクス®／深く力強く：バルミコート®、シムビコート®、アズマネックス®／ゆっくり：キュバル®、オルベスコ®、フルタイド®エアゾール、アドエア®エアゾール)。
- ②**長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(LABA)**：吸入薬、貼付薬、経口薬があり、必ずICSと併用する(単独使用は禁忌)。ICSにLABAを併用すると相乗効果が得られる。
- ③**吸入ステロイド薬/長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬配合剤**：ICSとLABAを個別に吸入するよりも有効性が高い。アドヒアランスを向上させてLABAの単独使用を防ぐ。
- ④**ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)**：気管支拡張作用と抗炎症作用を有し、ICSに併用すると有効性が高い。アレルギー性鼻炎合併喘息、運動誘発喘息、アスピリン喘息患者の管理において有用である。
- ⑤**テオフィリン徐放製剤**：気管支拡張作用を有する。ICSとの併用で相乗効果が得られる。副作用や過剰投与(中毒)を回避するには100mg錠を2~3回/日で開始し、効果が不十分なら保険診療上の常用量である200mgを2回/日まで増量する。重症例では、専門医と相談の上さらに500~600mg/日へと100mg単位(分2~3)で増量できる(レセプト上の詳記を必要とする場合がある)。血中濃度は5~15 $\mu$ g/mLが目標であるが、患者によっては適正な血中濃度でも、それ以下でも中毒症状が生じることがあるので400mg/日の時点で血中濃度のモニタリングをする。
- ⑥**抗IgE抗体(オマリズマブ)**：高用量ICSと複数の気管支拡張薬の併用下でもコントロール不十分で総血清IgE値が30~700IU/mL、通年性吸入抗原が証明されている場合に投与する。約60%で奏効するとされる。4か月間投与後に効果判定を行う。

## 4. 急性増悪(発作)時の対応(成人)

発作強度を呼吸困難症状から判定して遅滞なく治療を開始する。前夜横になれていれば小発作、苦しくて横になれないが歩行可能なら中発作、歩行や会話が困難なら大発作、チアノーゼ、意識障害、呼吸停止を認める場合は重篤症状とする。

中等度以上の発作や、吸入 $\beta_2$ 刺激薬による初期治療に反応が乏しい場合、十分量のICSや、経口ステロイド薬を常用している症例、挿管の既往例、過去1年間に入院、救急受診があった症例では、直ちに全身性ステロイド薬を投与する。入院や集中治療を要すると判断した場合は、遅滞なく専門施設への搬送を手配する。

アスピリン喘息の場合、40~60%相当の症例でコハク酸エステル型(サクシゾン®、ソル・コーテフ®、ソル・メドロール®、水溶性プレドニン®など)で発作誘発の危険があるため、リン酸エステル型(ハイドロコートン®、リンデロン®、デカドロン®など)を使用する。リン酸エステル型であっても、急速静注では添加物による発作誘発の可能性があり。初回投与時や、アスピリン喘息の有無が不明の場合は1時間程度かけて点滴投与する。