

- 21) 田中明彦, 大田進, 横江琢也, 田崎俊之, 山本義孝, 渡部良雄, 山本真弓, 大田健, 足立満. 睡眠時無呼吸症候群が気管支喘息に与える影響 マウスモデルによる検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11月. 東京
- 22) 田中明彦, 木村輝明, 黒川真嗣, 松倉聡, 横江琢也, 尾高美保, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 本間哲也, 佐藤将之, 山口宗大, 大脇理子, 大西司, 廣瀬敬, 足立満. 抗IgE抗体療法 オマリズマブの有効性を規定する因子に関する検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 23) 田中明彦, 横江琢也, 松倉聡, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 大脇理子, 服部夕子, 足立満. 吸入再指導から浮かんできた吸入療法の現状とその問題点. 第60回アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 24) 佐藤将之, 田中明彦, 横江琢也, 木村輝明, 黒川真嗣, 松倉聡, 尾高美保, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 本間哲也, 山口宗大, 大脇理子, 大西司, 廣瀬敬, 足立満. 品川区における吸入ステロイド薬の普及の実態. 第60回アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 25) 山口宗大, 田中明彦, 横江琢也, 松倉聡, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 大脇理子, 服部夕子, 足立満: 喘息コントロールに影響を与える季候についての検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 26) 黒川真嗣, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 渡邊伸, 尾高美保, 本間哲也, 佐藤将之, 山口宗大, 竹内ひろ子, 足立満: サイトカイン・ケモカイン アレルギー性気管支喘息におけるIL-33の発現と効果. 第60回アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 27) 足立満, 大田健. 成人気管支喘息に対するブデソニド吸入用懸濁液の有効性と安全性の検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 28) 本間哲也, 松倉聡, 黒川真嗣, 家城光志, 尾高美保, 鈴木慎太郎, 渡邊伸, 佐藤将之, 山口宗大, 大田進, 山本義孝, 田中明彦, 横江琢也, 木村輝明, 大西司, 廣瀬敬, 足立満. 呼吸器患者における新型インフルエンザワクチンの安全性及び副反応の検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 29) 鈴木慎太郎, 松浦崇行, 福田充, 松倉聡, 黒川真嗣, 足立満. omalizumabの投与により改善を認めたモモアレルギーの1例. 第60回アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 30) 足立満: GINA世界喘息デー2009/日本気道の慢性炎症の理解を阻むもの. 日本呼吸器学会 2009. 5. 東京
- 31) 大田進, 渡部良雄, 美濃口健治, 小田成人, 横江琢也, 田中明彦, 田崎俊之, 山本義孝, 徐迅, 足立満. トシル酸スプラタストの慢性喘息モデルマウスの気道リモデリングに対する効果. 日本呼吸器学会 2009. 5. 東京
- 32) 黒川真嗣, 今野哲, 高橋歩, 國分二三男, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 尾高美保, 渡邊伸, 本間哲也, 佐藤将之, 竹内ひろ子, HuangShau-ku, 足立満: マウス気管支喘息モデルにおけるOPNの発現とステロイドの効果. 日本呼吸器学会 2009. 5. 東京
- 33) 足立満: 気管支喘息の治療 日本人成人気管支喘息に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤の長期投与における安全性と有効性の評価. 第21回春季アレルギー学会 2009. 4. 岐阜
- 34) 足立満, 秋山一男, 井上洋西, 大田健, 宮本昭正. 成人気管支喘息に対するMometasone Furoate(MF)-DPI とFluticasone Propionate(FP)-DPIの比較試験. 第21回春季アレルギー学会 2009. 4. 岐阜
- 35) 大田健, 足立満, 秋山一男, 井上洋西, 宮本昭正. 成人気管支喘息に対するMometasone Furoate(MF)-DPIの長期投与時における安全性および有効性の検討. 第21回春季アレルギー学会 2009. 4. 岐阜
- 36) 黒川真嗣, 國分二三男, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 渡邊伸, 尾高美保, 本間哲也, 佐藤将之, 竹内ひろ子, 足立満. サイトカイン/ケモカインおよび化学伝達物質 アレルギー性気管支喘息におけるIL-33の発現と効果.

第59回アレルギー学会 2009.9. 秋田

- 37) 鈴木慎太郎, 松倉聡, 黒川真嗣, 足立満, 松浦崇行, 福田充: 気管支喘息治療 Omalizumab (ゾレア) によりQOLが著しく改善した難治性喘息の1例. 第59回アレルギー学会2009.9. 秋田

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

- 1) Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reaginic antibody. 1. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gammaA- or gammaG-globulin. *J Allergy* 1966; 37: 169-185
- 2) Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66(4): 305-13
- 3) Grundbacher FJ, Massie FS. Levels of immunoglobulin G, M, A, and E at

various ages in allergic and nonallergic black and white individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 75(6): 651-8

- 4) 足立満, 松永和人, 一ノ瀬正和. 本邦における高齢者喘息の現況と課題. *アレルギー・免疫* 2009; 16(2): 248-259

- 5) Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-8

- 6) Sunyer J, Antó JM, Sabrià J, Roca J, Morell F, Rodríguez-Roisin R, Rodrigo MJ. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(3): 699-706

- 7) Warren CP, Holford-Strevens V, Wong C, Manfreda J. The relationship between smoking and total immunoglobulin E levels. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69(4): 370-5

- 8) Matricardi PM, Bockelbrink A, Grüber C, Keil T, Hamelmann E, Wahn U, Lau S. Longitudinal trends of total and allergen-specific IgE throughout childhood. *Allergy* 2009; 64(7): 1093-8

- 9) 足立満, 井上洋西, 田村弦, 佐野靖之, 大田健, 中川武正, 伊藤幸治, 馬場研二, 平田一人, 東田有智, 中島重徳, 高橋清, 浅井貞宏, 宮本昭正. 成人喘息における感作アレルゲンの全国調査. *アレルギー・免疫* 2006; 13(4): 548-554

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)
総合分担研究報告書

気管支喘息の診断, コントロールに関する呼気 NO の研究

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	学内講師
	福原 敦朗	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助教
	斎藤 純平	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	学内講師
	植松 学	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	専攻医
	美佐 健一	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助手
	二階堂雄文	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
	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	准教授

研究要旨

呼気 NO (FeNO) を用いた気管支喘息早期スクリーニング基準として, 1) 反復する咳嗽・喘鳴・呼吸困難のいずれか 1 つ以上, 2) FeNO \geq 40 ppb, 3) 他疾患の除外, の 3 つを満たすことを提案し, 従来の診断法と比較を前向きに検討した。その結果気管支喘息患者の約 80%が診断可能であり, その一致率も高いものであった。FeNO を用いた喘息早期スクリーニング基準は臨床的に応用可能であり, 特にアトピー性喘息の診断に有用性が高いことが判明した。また, 気管支喘息管理における FeNO の有用性を検討したところ, NO の変化量は FEV₁ や ACT の変化量と有意な相関関係を認めたが, FEV₁ と比較して ACT は NO との相関が弱かった。一方, 非アトピー型や慢性副鼻腔炎合併例では NO の変化は他指標と相関を認めず, これらの群での FeNO の喘息管理における有用性については更なる検討が必要と考えられた。以上より, 今後, 喘息コントロール指標 (特にアトピー性喘息) として ACT と FeNO の併用を検討することが重要と考えられた。

A. 研究目的

近年, 呼気 NO (FeNO) が気管支喘息診断の新たな指標として登場し, 日常診療に応用されつつある。これまで我々は, 小児および成人のアレルギー性気道炎症検出のための FeNO カットオフ値が 37~38 ppb, 遷延性咳嗽患者における気管支喘息診断

のための FeNO カットオフ値が 38.8 ppbであることを明らかにし, 気管支喘息早期診断指標として FeNO が有用である可能性を明らかにしてきた。この結果を踏まえ前班研究において, FeNO を用いた気管支喘息早期スクリーニング基準として, 1) 反復する咳嗽・喘鳴・呼吸困難のいずれか 1

つ以上、2) FeNO \geq 40 ppb, 3) 他疾患の除外、の3つを満たすことを提案した(2008)。今回の研究では、この気管支喘息早期スクリーニング基準の妥当性を前向きに検討した。この研究は前班最終年度に開始されたが、本班初年度に最終結論を得ることを第一の目標にした(研究1)。

また本班2-3年度は、気管支喘息管理におけるFeNOの有用性を検討した。特に、外来患者において、FeNOを1秒量(FEV₁)、Asthma Control Test (ACT) スコアなど、その他の喘息管理指標と比較検討し、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ことを第二の目的とした(研究2)。

B. 研究方法

研究1:呼吸器症状(反復する咳嗽, 喘鳴, 呼吸困難のいずれか1つ以上)を主訴に当院呼吸器内科外来を受診した未治療症例に対し、FeNO測定(Online法)、呼吸機能検査、気道過敏性検査、血液検査(末梢血好酸球数, 総IgE, 抗原特異的IgE)を行い、「従来法を用いた喘息診断」と「呼気NOを用いた喘息スクリーニング基準」の感度・特異度・一致率を前向きに検討した。

研究2:当院通院中の喘息患者に対して近接する2受診区間のFeNOと他の検査所見の変化量(Δ)を比較検討した(Δ FEV₁=FEV₁後値-FEV₁前値, Δ ACT=ACT後値-ACT前値, Δ NO=FeNO前値-FeNO後値)。また各種の喘息フェノタイプに着目し、対象をアトピーの有無, 固定性気流閉塞の有無(気管支

拡張薬吸入後FEV₁/FVC<70%), 慢性副鼻腔炎合併の有無等で分類し、各群でFeNOと他の管理指標を比較した。

(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

研究1:最終対象症例は61例で、最終診断の内訳は気管支喘息42名(69%), アトピー咳嗽6名(10%), その他非アレルギー性疾患13名(21%)であった。FeNOを用いた気管支喘息早期スクリーニング基準は、従来法を用いた気管支喘息診断基準と比較して、感度78.6%, 特異度89.5%, 陽性尤度比7.46, 陰性尤度比0.24, κ 値0.62と良好な感度・特異度と従来法との良い一致率をみた。しかし、従来法で喘息と診断された42例中9例で、FeNO法では非喘息とされた偽陰性例が存在した。この例を詳細に検討した結果、9例中7例が非アトピー性であった。これらの結果から、FeNOを用いた喘息早期スクリーニング基準は、特にアトピー性喘息の診断に有用性が高いことが判明した。

研究2:喘息コントロールにおけるFeNO有用性の解析は113症例(女性72名, 21~81歳 平均57.9歳), 258区間で行った。全258区間における検討では2点間においてFeNOとFEV₁には有意な変化を認めなかったが、ACTでは有意な改善が認められた

(前値 21.2 ± 4.0 点, 後値 22.1 ± 3.2 点; $p < 0.001$, Mean \pm SD)。喘息コントロール中の FeNO 値 (本検討での前値) は治療を考慮した重症度 (JGL 2009) 別で比較すると, 軽症間欠型 (25 例, 37.7 ± 18.5 ppb), 軽症持続型 (105 例, 45.1 ± 30.5 ppb), 中等症持続型 (80 例, 72.1 ± 70.7 ppb), 重症持続型 (48 例, 110.8 ± 95.4 ppb) であり, 中等症持続型は軽症持続型 ($p = 0.017$) と比較して, 重症持続型では他 3 群 (軽症間欠・軽症持続 $p < 0.001$, 中等症 $p = 0.003$) と比較して有意に FeNO 値が高値であった。2 測定区間における各指標の変化量 (Δ) は, 全 258 区間では Δ FeNO は Δ FEV₁ や Δ ACT と有意な負の相関を認めた (それぞれ $r = 0.244$ $p < 0.001$, $r = 0.129$ $p = 0.038$)。

症例をアトピーの有無で 2 群に分けると, アトピー型 (151 例) では Δ NO は Δ FEV₁ と有意な相関を認めたが ($r = 0.325$, $p < 0.001$), Δ ACT との相関は有意ではなく ($r = 0.156$, $p = 0.056$), 非アトピー型 (103 例) では Δ FEV₁, Δ ACT いずれとも相関を認めなかった (それぞれ, $r = -0.008$ $p = 0.933$, $r = 0.074$ $p = 0.455$)。この結果から, FeNO がアトピー性喘息患者では有用なコントロール指標となる可能性が示された。また, 固定性気流閉塞なし群 (199 例) では Δ NO は Δ FEV₁ と有意な相関を認めた ($r = 0.231$, $p = 0.001$) が, Δ ACT とは相関を認めなかった ($r = 0.097$, $p = 0.172$), 一方固定性気流閉塞あり群 (59 例) では, Δ NO は Δ FEV₁, Δ ACT といずれ

も弱い相関を認めた (それぞれ, $r = 0.301$ $p = 0.021$, $r = 0.285$ $p = 0.029$)。慢性副鼻腔炎を合併していた症例は 19 名 (49 例) であり, この群では Δ NO は Δ FEV₁ や Δ ACT と有意な相関は認めなかった。

D. 考察

反復する咳嗽, 喘鳴, 呼吸困難といった呼吸器症状と FeNO ≥ 40 ppb の基準のみで, 気管支喘息患者の約 80% が診断可能であり, その一致率も κ 値 0.62 と高いものであった。偽陰性群は非アトピー患者が多く, 今回の結果から, FeNO を用いた喘息早期スクリーニング基準は臨床的に応用可能であり, 特にアトピー性喘息の診断に有用性が高いことが判明した。

また, 喘息コントロールにおける検討では, Δ NO は Δ FEV₁ や Δ ACT と有意な相関関係を認めたが, Δ FEV₁ と比較して Δ ACT は Δ NO との相関が弱かった。また, 非アトピー型の症例や慢性副鼻腔炎合併については Δ NO は他指標と相関を認めず, これらの群での FeNO の喘息管理における有用性については更なる検討が必要と考えられた。更に, 全体での検討や各因子別検討において, FeNO と ACT は共に呼吸機能と有意な相関を示すにも関わらず, 相互の相関は比較的弱く, この 2 つの指標は喘息病態の異なる側面を反映している可能性が示唆された。このため, 喘息コントロール指標 (特にアトピー性喘息) として ACT と FeNO を併用する方法を今後検討することが重要と考えられた。

E. 結論

FeNO を用いた喘息スクリーニング指針は臨床的に応用可能であり、特にアトピー性喘息の早期診断に有用性が高い。コントロール指標としては、FeNO はアトピー性喘息で有用性が高い。しかし、FeNO と ACT 変化量の相関は弱く、両者が喘息病態の異なる側面を見ている可能性が示唆された。今後、この2つの指標を併用して喘息を管理してゆく戦略の開発が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, Nikaido T, Saito K, Fukuhara-Nakagawa N, Inokoshi Y, Ishii T, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(6): 480-486
- 2) Hashimoto K, Katayose M, Sakuma H, Kawasaki Y, Sumikoshi M, Sakata H, Sato M, Ohara S, Abe Y, Watanabe M, Sato T, Ishibashi K, Suzutani T, Munakata M, Hosoya M. Uteroglobulin-related protein 1 and severity of respiratory syncytial virus infection in children admitted to hospital. *J Med Virol* 2011; 83:1086-1092
- 3) Hashimoto K, Mori S, Hashimoto Y, Kaneko H, Ishibashi K, Ishioka K, Kawasaki Y, Peebles RS, Munakata M, Hosoya M, Suzutani T. DSCG reduces

RSV-induced illness in RSV-infected mice. *J Med Virol* 2009 ; 81(2): 354-61

- 4) 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
 - 5) 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(1) : 27-31
 - 6) 佐藤俊, 棟方充. 呼吸器疾患診断技術の進歩: NO. *呼吸器内科* 2010; 18(6) : 555-563
 - 7) 佐藤俊, 斎藤純平, 棟方充. 新しい臨床検査 呼吸器・アレルギー 呼気一酸化窒素 (NO) 測定—気管支喘息の炎症マーカー. *診断と治療* 2009 ; 97 : 1767-1772
 - 8) 斎藤純平, 棟方充. 呼気 NO と喘息. (工藤翔二ほか監修) *Annual Review 呼吸器*, 中外医薬社, 東京, 2009, pp156-167
 - 9) 佐藤俊, 福原敦朗, 斎藤純平, 棟方充. 重症喘息の診断・管理におけるバイオマーカー —呼気一酸化窒素・impulse oscillation system (IOS)を中心に—. *臨床免疫・アレルギー科* 2011; 55(2) : 173-180
 - 10) 佐藤俊, 棟方充. 気管支喘息の診断, 病態評価のための検査 呼吸機能検査, 呼気一酸化窒素検査. *内科* 2011 ; 108(3) : 400-404
- ### 2. 学会発表
- 1) Fukuhara A, Saito J, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Saito K, Nakagawa N, Ishii T, Wang XT, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Comparison of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels measurements between now portable analyzer and stationary analyzer. *European Respiratory Society 2010 Annual Congress 2010.9. Vienna, Austria*
 - 2) Fukuhara A, Saito J, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Saito K, Nakagawa N,

- Ishii T, Sato S, Wang XT, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Usefulness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) for early diagnosis of asthma in patients with nonspecific respiratory symptoms. European Respiratory Society 2009 Annual Congress 2009.9. Vienna, Austria
- 3) 斎藤純平, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 福原敦朗, 石井妙子, 佐藤俊, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 長期的な気管支喘息コントロールの指標として呼気 NO (FeNO) は有用か? 第 21 回日本アレルギー学会春季大会 2009.6. 岐阜
 - 4) 福原敦朗, 斎藤純平, 佐藤俊, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 石井妙子, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気 NO (FeNO) と自覚症状で気管支喘息の診断は可能か? 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009.6. 岐阜
 - 5) 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. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術集会 2009.10. 秋田
 - 6) 佐藤俊, 斎藤純平, 福原敦朗, 佐藤康子, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 仲川奈緒子, 石井妙子, 王新濤, 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. 東京
 - 7) 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. 京都
 - 8) 佐藤俊, 王新濤, 福原敦朗, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 斎藤香恵, 福原奈緒子, 石井妙子, 斎藤純平, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 気管支喘息における誘導型 NO 合成酵素遺伝子多型と呼気 NO の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 2011.4. 東京
 - 9) 佐藤俊, 斎藤純平, 福原敦朗, 植松学, 美佐健一, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 福原奈緒子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 重症気管支喘息に対するオマリズマブ投与効果の検討. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.10. 東京
 - 10) 福原敦朗, 佐藤俊, 植松学, 美佐健一, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 福原奈緒子, 王新濤, 金沢賢也, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 東日本大震災における VAS スケールを用いた喘息状態の評価. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.10. 東京
 - 11) 植松学, 佐藤俊, 福原敦朗, 斎藤純平, 美佐健一, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 福原奈緒子, 王新濤, 横内浩, 金沢賢也, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 喘息コントロールにおける呼気 NO の有用性の検討. 臨床喘息研究会 第 19 回学術講演会 2011.11. 大阪
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
総合分担研究報告書

小児気管支喘息の重症度判定基準の作成と評価

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 西牟田敏之 独立行政法人国立病院機構下志津病院名誉 院長

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

滝沢 琢己 群馬大学大学院医学系研究科小児科学 准教授

水野 隆久 群馬大学大学院医学系研究科小児科学

村松 礼子 群馬大学大学院医学系研究科小児科学

萩原 里美 独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター

小山 晴美 群馬大学大学院医学系研究科小児科学

佐藤幸一郎 群馬大学大学院医学系研究科小児科学

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、さらにその客観的指標を検討するため以下の研究を行い、次の成果を得た

- 1) C-ACT (Child Asthma Control Test) ならびに C-ACT 乳児用を 607 例の喘息患児について調査した。その結果、乳幼児では 3 割以上が、4 歳以上でも 1 割以上が十分にコントロールされていなかった。
- 2) 重症度の客観的指標として、e-NO や n-NO がなり得るかを検討したところ、e-NO と n-NO の間には有意な相関は得られなかった。
- 3) 小児の n-NO は成人のそれより高値を示した。また、e-NO についても同様の傾向を示した。
- 4) 重度の客観的指標として、尿中ロイコトリエン E4 の測定を行った結果、多くのアレルギーで感作されている患児では、尿中ロイコトリエン E4 は高値を示し、重症度判定の一助となることが確認された。
- 5) 喘息死ゼロや喘息の十分なコントロールを行うことの重要性を周知するため、4 回にわたり、アレルギー医療研修会を開催した。

A. 研究目的

小児気管支喘息死は年々減少しているものの乳幼児喘息の入院や救急受診の数は減少していない。また、家族・保護者における負担についてもいまだ解消されて

いるとは言い難い。これらが解決されないと適切なアレルギー診療が行われていたとは言えず、その状況を客観的に検討することが必要である。その状況を検討するため、C-ACT、C-ACT 乳幼児用を用いて実際

に調査する。また、乳幼児喘息患者の早期診断と早期治療ならびにその自己管理（保護者による管理も含む）には鑑別診断や合併症の診断が重要であり、そのために、気道の炎症状態を表す呼気ならびに鼻腔内 NO を検討する。

喘息やアレルギー性鼻炎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、呼気中、鼻腔中の NO (n-NO) については十分には検討されておらず、これらを検討する。しかし、これは乳幼児では侵襲的または患児の協力が得られない場合がある。そこで、乳幼児でも非侵襲的に行えるロイコトリエンの最終産物であるロイコトリエン E₄ を尿中で測定し、重症度決定の客観的指標になりうるか否かの基礎的検討を行う。

B. 研究方法

1) コントロール状況の調査

群馬県内の 57 施設（病院 16、医院 41）に通院している 1-15 歳の喘息患児 609 例（男 374 名、女 235 名）について経過観察ツールである C-ACT、C-ACT 乳幼児用ならびに JPAC の調査を行った。

2) e-NO と n-NO について

呼気中 (e-NO) 鼻腔中 (n-NO) の NO 濃度測定：e-NO については従来方法に従って、n-NO については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。

n-NO 濃度測定：成人 online 法、小児 offline 法を用いた。

呼吸機能検査：フローボリューム測定した。

鼻汁好酸球検査を行った。

アンケート調査：喘息、鼻炎症状について行った。

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

3) 尿中ロイコトリエン E₄ の検討

対象：20 名の気管支喘息患者ならびに 6 名のアレルギー疾患を持たない他疾患の患者 6 名について検討した。スカベンジャー入りの試験管にスポット尿を採取、ただちに -30°C で凍結し、測定まで保存した。患者の重症度は、間欠型 4 名、軽症持続型 7 名、中等症持続型 8 名、重症 1 名であり、これらの患者は重症度に沿って、ICS 又は抗ロイコトリエン薬による抗炎症療法を受けていた。

(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

1) コントロール状況の調査

i) C-ACTによる乳幼児喘息コントロール状況の検討を、1歳以上16歳未満の患者について、57施設（病院16施設、医院41施設）からの609例について検討した（表1）。その結果、C-ACT（表2）C-ACT乳幼児用（表3）でコントロール不十分な者が4歳以下（表3）で34%にみられ、4歳以上でも11.1%がコントロール不十分であった（図1）。

表1

<p>喘息死ゼロを目指す喘息コントロール状況調査</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査年月日: 2008. 10-12 調査対象: 群馬県内57施設(16病院, 46診療所) 患者数・年齢・性: 609例・1歳-16歳、 <ul style="list-style-type: none"> 男61.4%、女38.6% 病型: アトピー型82.4%、非アトピー型11.2%、記載なし6.4% 重症度: 間欠型27.8%、軽症型35.8%、中等症型27.6%、重症型5.4%、不明3.4% 調査時年齢: 7.2歳、発症年齢: 2.9歳

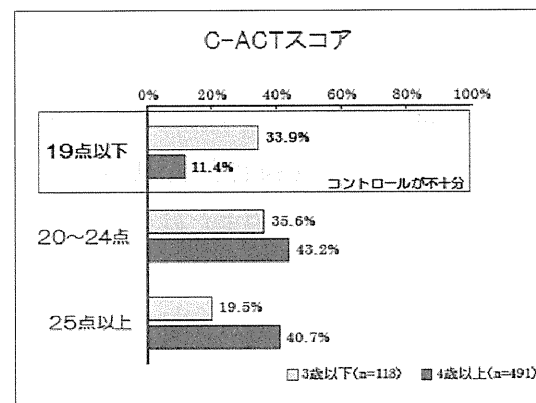
表2

<p>小児用喘息コントロールテスト (C-ACT)</p> <p>小児喘息コントロールテスト (5-11歳)</p> <p>※以下の質問は保護者の目で見守りながら読んでください。</p> <p>① 咳が出たり、5分以上しゃべり、3回以上吐き出すとき、ぜんそくでどれくらい困っていますか？</p> <p>② ぜんそくでせいで、咳が出ますか？</p> <p>③ ぜんそくでせいで、夜中に目が覚めますか？</p> <p>※以下の質問は保護者の目で見守りながら読んでください。</p> <p>④ ぜんそくで、夜中に目が覚めますか？</p> <p>⑤ ぜんそくで、夜中に目が覚めますか？</p> <p>⑥ ぜんそくで、夜中に目が覚めますか？</p> <p>⑦ ぜんそくで、夜中に目が覚めますか？</p> <p>⑧ ぜんそくで、夜中に目が覚めますか？</p> <p>・対象年齢は4～11歳 ・合計20点未満の場合はコントロールが不十分</p>

表3

<p>小児用喘息コントロールテスト (C-ACT)</p> <p>3歳以下の場合、保護者回答にて調査実施 現在のお子様の症状について。</p> <p>今日のぜんそくのおあいはどうですか？</p> <p>泣いたり、あはれたりした時、ぜんそくでどれくらい困っていますか？</p> <p>ぜんそくでせいで、咳が出ますか？</p> <p>ぜんそくでせいで、夜中に目が覚めますか？</p>	
---	--

図1



ii) 4歳以上ではコントロールされたみなされる20点以上が83.9%、コントロール不十分とされた19点以下は11.4%であった（図1）。

これらの結果は乳幼児の喘息がまだまだ十分なコントロールされていないことを示している。

iii) 3歳以下の児についてC-ACT乳幼児用の成績とJPACの成績を比較したところ、 $r=0.749$ 、 $p<0.05$ と相関がみられ（図2）、3歳以下でも $r=0.660$ 、 $p<0.05$ と同様に相関がみられた（図3）。

図 2

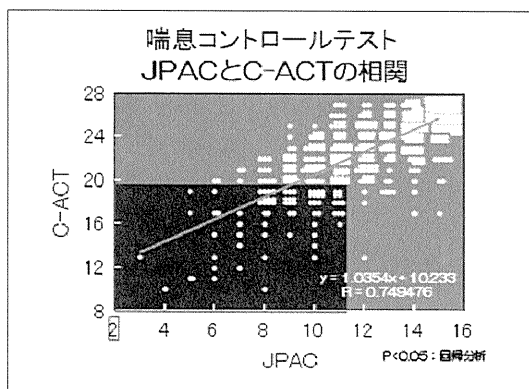
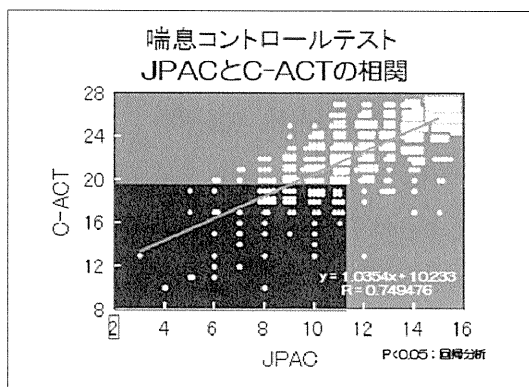


図 4

喘息コントロールテスト
JPACとC-ACTの関連性 (3歳以下118例)

一致率59.4%		JPAC				合計
		11点以下	12~14点	15点	不明	
C-ACT	不明	2	7	2	2	13
	25点以上	3	11	9	0	23
	20~24点	23	16	1	2	42
	19点以下	35	2	1	2	40
合計		63	36	13	6	118

図 3

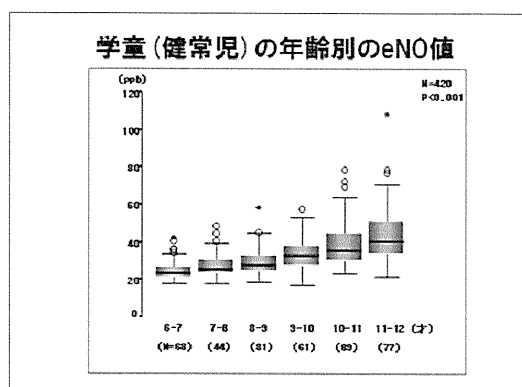


iv) 3歳以下の患者でC-ACT乳幼児用の成績とJPACが合致しない場合を検討すると、C-ACT乳幼児で20-24点のコントロールされたとみなされた患者については、JPACでは11点以下と、コントロールされていないと判定された患者が多かった(図4)。

2) e-NO と n-NO について

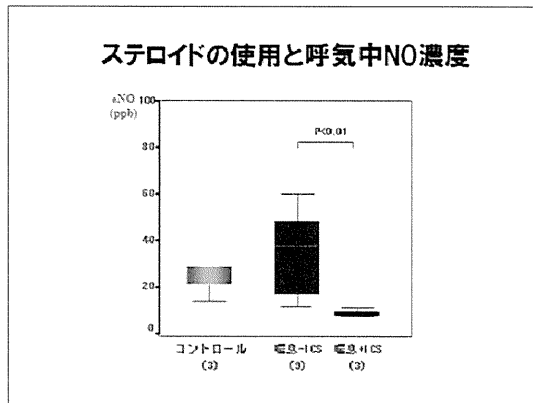
i) 呼気中のNOは健常児では年齢とともに上昇し(図5)、喘息群と喘鳴群では、喘息児で有意に高値を示した。

図 5



ii) また、吸入性ステロイド(ICS)使用群と非使用群では有意にeNOがICS使用群で低値を示した(図6)。

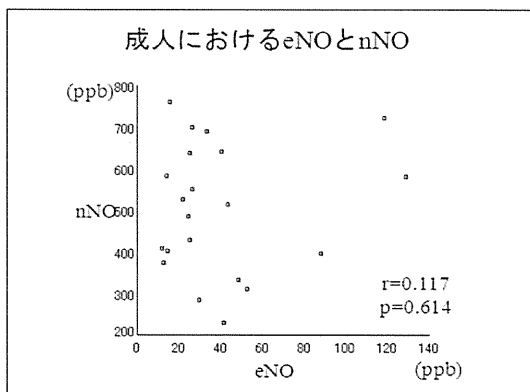
図 6



iii) 成人における e-NO と n-NO の比較 (図 7)

図 7 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 ($r=0.117$, $p=0.614$)。

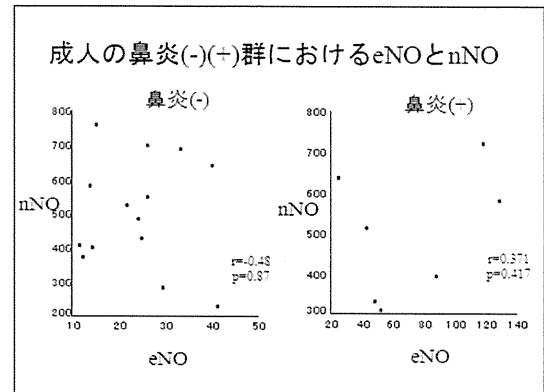
図 7



iv) 成人の鼻炎群、非鼻炎群における e-NO と n-NO について (図 8)

図 8 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 8



v) 小児における e-NO と n-NO の比較 (図 9)

図 9 に示したように両者の間には有意な相関はなかった ($r=0.337$, $p=0.116$)。

vi) 成人非鼻炎群、鼻炎群、小児群における n-NO、NO の比較 (図 10)

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 9

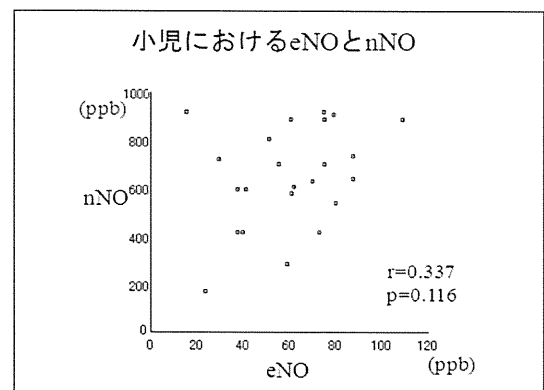
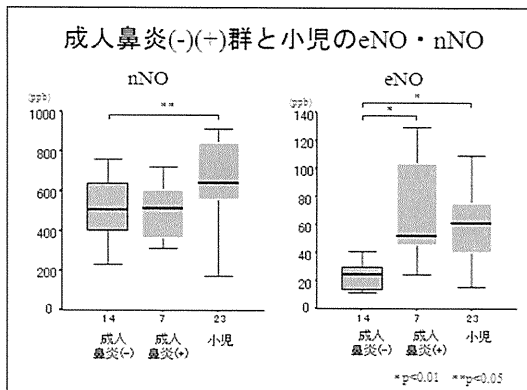


図 10

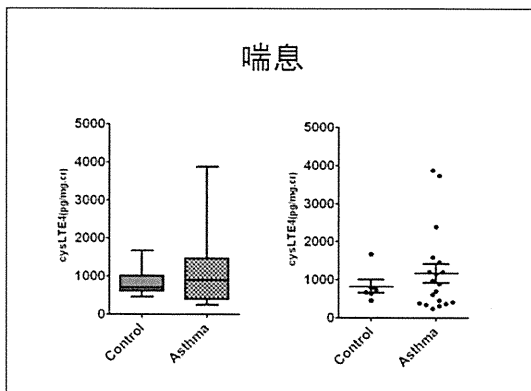


3) 尿中ロイコトリエン E₄ について

i) コントロールと喘息患者の尿中ロイコトリエン E₄ について

尿中ロイコトリエン量は、コントロール群が 823.9 ± 430.0 (pg/mg. cr)、喘息群は 1,172 ± 1,077 (pg/mg. cr) であり、両群の間に有意差は認められなかった (図 11)。

図 11

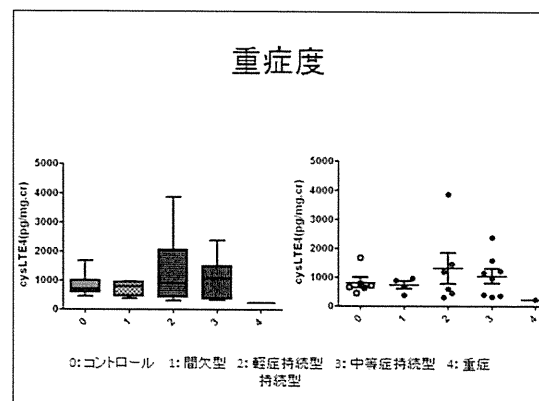


ii) 重症度と尿中ロイコトリエン E₄ について

図 12 に示したように、尿中ロイコトリエン量は、コントロール群では 423.9 ± 430.0 (pg/mg. cr) であり、間欠型 737.8 ±

261.5 (pg/mg. cr)、軽症持続型 1,317 ± 1,327 (pg/mg. cr)、中等症持続型 1,051 ± 707 (pg/mg. cr)、重症度持続型 244.2 (pg/mg. cr) であり、コントロールと各重症度の間に有意差は認められなかった。

図 12



iii) 総 IgE と尿中ロイコトリエン E₄ との関連について

r=0.1526、p=0.5328 で両者の間には有意な相関は認められなかった (図 13)。

iv) RAST による陽性アレルゲン数と尿中ロイコトリエン E₄ の関連について

陽性アレルゲン数 (0-3 個が陽性の者の群と陽性数 4 個以上の群) と尿中ロイコトリエンの関連を示した。陽性数が 4 以上の場合 1,901 ± 1,325 (pg/mg. cr)、陽性数が 0-3 のもの群 669.5 ± 351.9 (pg/mg. cr) に比し、尿中ロイコトリエンは有意な高値を示した (p=0.0122) (図 14)。

図 13

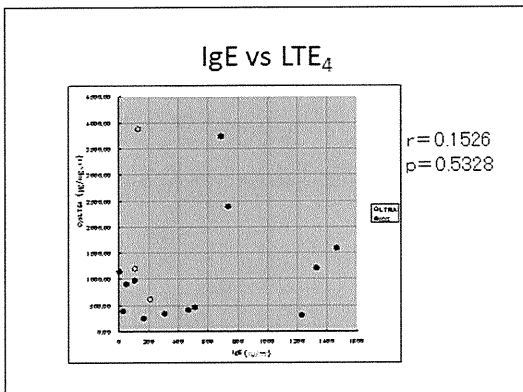
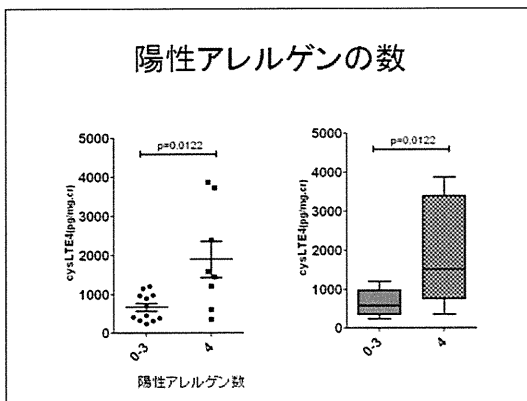


図 14



D. 考察

1) コントロール状態判定のための C-ACT、

C-ACT 乳幼児用について

小児気管支喘息の重症度判定基準については JPGL2008 にも記載されており、それに沿った治療を行ないコントロールを維持してゆくことが重要である。そのためには容易に重症度やコントロールの判定ができることが望ましい。我々は C-ACT を検討し、それに加えて従来なかった 4 歳以下のものも必要と考え、それを作成し使用して、JPAC と比較を行った。その結果、4 歳以下では半数以上が十分にコントロールされていないことが判明した。この

ような傾向は諸外国でも同様であり、治療薬、治療方法の見直しの資料として重要であろう。また、C-ACT のような主観的パラメータと呼気 NO のような客観的パラメータの双方の経過観察が重要であると考えられた。

2) e-NO と n-NO の測定について

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。

今回、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、e-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。

3) 尿中ロイコトリエン E₄

(1) 尿中ロイコトリエン E₄ と重症度判定
ロイコトリエン C₄、D₄ はアレルギー性疾患において重要な chemical mediator であり、尿中にはその最終代謝産物であるロイコトリエン E₄ として排泄される。その測定についてはすでに 1990 年代に行われ、尿中ロイコトリエン E₄ が増加する疾患としては、アスピリン、喘息、好酸球性鼻ポリープ、血管炎、重症喘息（または発作時）アナフィラキシー、好酸球性肺炎などが挙げられている。その後、小児・成人について、その測定値は重症度、肺機能との相関が報告され、非侵襲的バイオマーカーとして報告されてきた。しかし、これらの値は治療により変化することが知られており、抗ロイコトリエン薬や ICS の使用では減少することが知られている。今回、尿サンプリングでの結果、殆ど全例が上記薬剤が使用されており、殆どの例で低値を示すことが予想された。しかしながら、測定を行ったこれらの例では低値の例のみならず、高値の例もみられた。また、喘息で必ずしも高値を示さず、コントロール群との間に有意の差はみられなかった。さらに、重症度の間にも、有意な相関は見られなかった。そこで、乳幼児に行っている 12 種のアレルゲン検査の陽性数との関連を検討した。その結果、陽性数が 0-3 の場合と 4 以上では明らかに陽性数が 4 以上のケースで尿中ロイコトリエン E₄ が高値を示した。この関連は、多くのアレルゲンに感作されたため、ロイコトリエンが高値を示すのか、

それともロイコトリエンが高値の例では、種々のアレルゲンは感作されやすいのかは今後の検討事項である。

E. 結論

1) C-ACT について

喘息の重症度、コントロール判定のためのツール C-ACT、JPAC は臨床に有用であり、その結果により治療のステップアップ、ステップダウンを合理的に行えることがわかった。

さらに従来、コントロールが不十分であった乳幼児用（4 歳以下）の C-ACT も臨床の現場で使用可能であった。

2) e-NO、n-NO について

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。

3) 尿中ロイコトリエン E₄ について

尿中のロイコトリエン E₄ の測定を行った。多くの種類のアレルゲンで感作されている患者では、尿中ロイコトリエン E₄ は有意な高値であった。

今後とも重症度を表す客観的マーカーの開発が重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

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 intravascular immunoglobulin resistance in patients with kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(2): 145-7
- 3) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 2011; 66(10): 1287-95
- 4) Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N, Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int* 2011; 60(2): 221-36
- 5) Nishimuta T, Kondo N, Hamasaki Y, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for childhood asthma. *Allergol Int* 2011; 60(2): 147-69
- 6) Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Takahashi K, Nishimuta T, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for adult asthma. *Allergol Int* 2011; 60(2): 115-45
- 7) Morikawa A. The allergy specialist in Japan -the international comparison and the questionnaire survey from council members-. *Arerugi* 2011; 60(2): 184-92
- 8) 森川昭廣, 小林徹, 荒川浩一. 印象に残る喘息症例 —小児科編—. *喘息* 2011; 24(1): 120-122
- 9) 森川昭廣, 寺田明彦, Jae-Won O. 小児喘息の長期管理とウイルス感染. *International Review of Asthma & COPD* 2011; 13(2): 55-69
- 10) 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
- 11) 勝沼俊雄, 大矢幸弘, 藤澤隆夫, 森川昭廣, 西間三馨. 乳幼児喘息長期管理におけるツロブテロール貼付薬の有効性. *アレルギー* 2011; 60(3/4): 460-460
- 12) 徳山研一, 荒 浩一, 乾宏行, 河野美幸, 小山晴美, 佐藤哲, 重田誠, 重田政樹, 高見暁, 戸 誠, 中嶋直樹, 西村秀子, 萩原里実, 前田昇三, 村松礼子, 水野隆久, 望月博之, 森川昭廣. 群馬県における気管支喘息児および保護者のQOLの実態—2001年から2008年にかけての変遷—. *日本小児アレルギー学会誌* 2011; 25(4): 682-691
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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 S02 on the respiratory system in child Miyakejima citizens. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2010; 57(1): 39-43
- 16) 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
- 17) 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・プレドニゾロ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
- 18) 森川昭廣. JP1-1-2 小児喘息. 日本呼吸器学会雑誌 2010; 48: 33
- 19) 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. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2010; 21: 57
- 20) 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
- 21) 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. 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): 98
- 22) 西間三馨, 森川昭廣, 井上壽茂. 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
- 23) 井上壽茂, 西間三馨, 森川昭廣. 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
- 24) 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. 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
- 25) 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
- 一. 日本小児アレルギー学会誌 2010; 24(3): 321-336
- 26) 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
- 27) 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% (プランルカスト水和物) 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
- 28) 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% (プランルカスト水和物) 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
- ## 2. 学会発表
- 1) 森川昭廣, 徳山研一, 荒川浩一. 乳幼児気管支喘息における ACT と JPAC の検討. 第46回日本小児アレルギー学会 2009.11. 佐賀
- 2) 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 2010.4. 福島
- 3) 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 2010.4. 宮城
- 4) 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. 2010.9. 京都
- 5) 森川昭廣. Efficacy and Safety Evaluations of Budesonide Turbuhaler in Japanese Pediatric Bronchial Asthma Patients. ATS international Conference 2010.5. U. S. A
- 6) 森川昭. 気管支喘息. 最近の話題 (温故知新). 両毛アレルギー懇話会 2010.5. 群馬
- 7) 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. 8. 北海道
- 8) 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. 9. 兵庫
- 9) 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. 11. 群馬
- 10) 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. 12. 長野
- 11) 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. 10. 福岡
- 12) Akihiro Morikawa : Current status of pediatric asthma management on guideline in Japan. Korea & Japan Joint Asthma Meeting 2011. 5. Korea
- 13) 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 37 回日本重症心身障害学会学術集会 2011. 5. 徳島
- 14) 森川昭廣. 小児気管支ぜんそくは治せるか? 第 4 回石川県小児科 State of the Meeting 2011. 10. 石川
- 15) Akihiro Morikawa. Infantile Asthma. 第 48 回日本小児アレルギー学会・第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会 2011. 10. 福岡
- 16) 森川昭廣. 「JPGL2012 について」～ならびに喘息患者に合併する疾患の治療について～. 第 3 回小児喘息セミナー 2012. 2. 沖縄
- 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）
総合分担研究報告書

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 独立行政法人国立病院機構長良医療センター臨床研究部臨床研究部長

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、(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 JPGL2012 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およびトシル酸スプラタスト (Th2 サイトカイン抑制薬) 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 (JPGL2012)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。

抑制薬) を単独で投与し、気管支喘息症状の改善効果を喘息日誌と QOL 調査票などで評価し、効果を確認し、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)

本研究は倫理審査委員会において承認を得て、十分に個人情報保護などに配慮して行った。

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 JPGL2012 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、対象は気管支喘息患児で、ロイコトリエン受容体拮抗薬およびトシル酸スプラタスト (Th2 サイトカイン

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 3)。(2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価について、①ロイコトリエン受容体拮抗薬について、対象症例 (1 歳~5 歳) は 33 例で、4 歳未満 20 例、4 歳以上 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)。②トシル酸スプラタストについて、対象症例は 20 例で、遺伝子多型は LTC4S-444 AA/AC+CC はそれぞれ 11 例/9 例、IL-13 G2044A(R110Q) GG/GA+AA はそれぞれ 9 例/11 例であった。喘息日誌による症状の推移から、responder と nonresponder に分けて検討した。responder (13 名) では nonresponder (7 名) と比べて LTC4S-444 が野生型の AA が、IL-13 G2044A が野生型の GG がいずれも有意に多くみられた (表 4)。③同上の成績と傾向は、別の対象を用いた検討でも再現性をもって示された。

表 1

厚生労働省科学研究費：大田班 2011 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) (2011 年 11 月 26 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 2012 に準じるが、幾つかの個別のマーカーをも指標とする。
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：表 2. 年長児 6~15 歳：表 3. 乳児：表 4.

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: アレルギー素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 HD、ダニ、卵、牛乳、大豆、小麦、コム、ペット、その他

表 3

気管支喘息発症予測パネルと重症予測パネル(2009)			
		発症予測	より重症予測
IL-12B	C 3757 T	○	
IL-12B	C 16078 T	○	
IL-18	C -133 G	○	○
IL-12RB1	M 365 T (T/C)	○	○
IL-12RB2	R 313 G (A/G)	○	
IL-12RB2	H 720 R (A/G)	○	
IFN-γR1	L 467 P (A/G)	○	○
IL-13	R 110 Q (G 2044 A)	○	○
IL-4R α	V 50 I (G/A)	○	
TGF-β1	C -509 T	○	○
TARC	C -431 T	○	○
UGRP1	G -122 A	○	○
MIF	G -173 C	○	○
FcεR1β	T -109 C	○	○
LTC4S	A -444 C	○	
LTC4S	E 4 K (G/A)	○	

(自検と文献に基づいた)