

- 実態調査 (第一報). 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009 : 秋田
- 32) 大田健 : 気管支喘息ガイドライン. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009 : 秋田
- 33) 長瀬洋之、平井浩一、山口正雄、大田健 : Expression and Function of Toll-like Receptors (TLRs) in Allergic Inflammatory Cells. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009 : 秋田
- 34) 瀬瀬力也、山口正雄、川上綾子、鈴木真穂、小宮明子、関谷剛、飯倉元保、長瀬洋之、山田浩和、松本健治、斎藤博久、羅 智晴、山本一彦、大田健 : 低濃度抗 FcεRIα 抗体によるヒト好塩基球・マスト細胞の活性化制御. 第 19 回国際喘息学会日本北アジア部会. 2009 : 東京
- 35) 山口正雄、長瀬洋之、川畑仁人、神田浩子、瀬瀬力也、小宮明子、山本一彦、大田 健 : 自己免疫疾患に伴う著明な閉塞性呼吸機能障害 : 抗コリン薬吸入の持続的効果. 第 46 回日本臨床生理学会総会. 2009 : 盛岡
- 36) 大田健、山口正雄 : シンポジウム IgE を介した即時型反応の意義 再考. 抗 IgE 抗体療法により解明されたことー小児への可能性も含めてー. 第 46 回日本小児アレルギー学会. 2009 : 福岡
- 37) 山口正雄、鈴木真穂、瀬瀬力也、長瀬洋之、大田健 : 臨床・研究のための技術・技能プラクティカルセミナー3 ヒト好塩基球の分離と機能評価の実際. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009 : 秋田
- 38) 原麻恵、長瀬洋之、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、工藤宏一郎、小林信之、大田健 : 喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/FeNO の検討. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009 : 秋田
- 39) 山口正雄、瀬瀬力也、鈴木真穂、川上綾子、小宮明子、山田浩和、長瀬洋之、山本一彦、大田 健 : 病院スタッフを対象としたアナフィラキシー講習会 : 参加者アンケートの結果. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009 : 秋田
- 17) 戸田貴子、長瀬洋之、鈴木真穂、原麻恵、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田 健 : Th17 系サイトカインが好酸球からのサイトカイン放出に及ぼす影響. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009 : 秋田

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 |

難治性喘息患者の病態に関する研究  
—健常人前向きコホート研究—

研究協力者 檜澤伸之 筑波大学呼吸器内科 教授

研究要旨

難治性喘息はきわめて多様な病態を反映した症候群である。特に中高年に発症してくる喘息には、アトピーの関与が少ない、末梢気道病変が優位である、治療によっても気流閉塞が正常にまで戻らない、などの慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病態と共通した特徴を有している。初年度には患者対照研究によって組織因子（TF）遺伝子が成人発症喘息のリスクであることを示し、アレルゲンのみならず非特異的に気道に傷害やストレスをもたらす感染、喫煙、大気汚染、鼻炎などの喘息発症への関与、それらに対する防御機構の重要性を推測した。次年度からは、健常人成人コホートを用いて、特に呼吸機能の低下という視点から難治性喘息の分子病態の解明を試みた。明らかな呼吸器疾患を有さない1505名の成人健常人を対象に検討したところ、一秒量が80%未満の人では、80%以上の人と比べて男性が多い、喫煙者が多い、喫煙指数が高い、血清総IgE値が高い、経年的な一秒量の悪化が大きい、などの特徴が認められた。健常人における一秒量の低下は、喫煙の有無にかかわらず呼吸機能の経年的な悪化と関連しており、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。TSLP分子の転写活性の亢進と関連し、喘息発症との関連が認められた機能的なSNPsが今回対象とした健常人の呼吸機能と有意に関連した。アレルゲンや喫煙などの種々の外因に対する気道でのTSLPの過剰産生は、肺の成長に影響を与え、成人してからの気流閉塞、さらには喘息やCOPDの発症リスクと関連している可能性がある。Nrf2は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マスター遺伝子であるが、Nrf2遺伝子多型が呼吸機能の経年的な変化と有意に関連した。特にこの遺伝的な影響は喫煙者において顕著に認められた。

A. 研究目的

日本人成人喘息を対象とした遺伝子解析の結果、組織因子遺伝子TF-603GG遺伝子型は成人発症喘息のリスクと考えられた。すなわち、特に難治性喘息病態においてはアレルゲンのみならず非特異的に気道に傷害やストレスをもたらす感染、喫煙、大気汚染、鼻炎などの重要性が推測された。難治性喘息はきわめて多様な病態を反映した症候群である。中高年に発症してくる

喘息には小児期から青壮年までに発症する典型的なアレルギー性喘息とは異なり、アトピーの関与が少ない、末梢気道病変が優位である、治療によっても気流閉塞が正常にまで戻らない、などの特徴が知られている。これらの特徴は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病態と共通していると同時に、高齢喘息患者には喘息死が多いことも知られている。従って、中高年から発症してくる喘息は難治性喘息を構成する重要な

一病態と考えられる。本研究では健常人成人コホートを用いて、特に呼吸機能の低下という視点からCOPDとも共通する難治性喘息の分子病態の解明を試みる。

## B. 研究方法

2008年6月から2009年5月までの一年間に、健康診断の目的で筑波メディカルセンターを受診した成人で、本研究の内容に同意した1505名。すべての対象者に詳細な問診、胸部X線写真、呼吸機能検査、血液検査を実施した。喘息、COPD、陳旧性肺結核や間質性肺疾患などの呼吸器疾患患者を除いた、呼吸機能が正常の対象者（1369名）について、一秒量が80%未満の群（217名）と正常群との臨床的特徴の違いを比較検討した。過去の我々の検討で気管支喘息発症との有意な関連が認められた3つの一塩基多型（SNP：rs3806933、rs2289276、rs2289278）に着目し、TSLP遺伝子がこれらの健常人における気流閉塞に与える影響について検討した。さらに、少なくとも4年以上、且つ少なくとも4回以上の呼吸機能検査を実施していた917名については経年的な一秒量の低下を測定した。Nrf2は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マスター遺伝子であり、Nrf2遺伝子多型が呼吸機能の経年的な変化に与える遺伝的影響を検討した。また、Nrf2ノックアウトマウスを用いた検討によって、喫煙やウイルス感染に対する防御機構におけるNrf2遺伝子の重要性を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトの遺伝子解析を主要課題として実施された。資料の提供者、その家族と血縁者、その他関係者の人権及び利益保護のために、三省合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、説明書と同意書を作成した。筑波大学の「医の倫理委員会」に審査を申請し、承認された。

## C. 研究結果

明らかな呼吸器疾患を有さない成人健常人において、一秒量が80%未満のものは、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）、といった特徴が認められた。この群で認められた経年的な一秒量低下の増加は喫煙の有無にかかわらず認められた。さらにTSLPの転写活性の亢進と関連し、過去の検討で喘息発症との関連が認められた機能的なSNPは、今回対象とした健常人の一秒量の低下と有意に関連した。一方、このSNPは経年的な一秒量の低下とは関連していなかった。一方、Nrf2遺伝子における4個のTag SNP（rs2001350、rs6726395、rs1962142、rs2364722）と一か所の機能的SNP（rs6721961）についての検討では、経年的な一秒量の変化がrs6726395G>Aにおける遺伝子型と有意に関連した（GG；26.2ml/year、GA；22.3ml/year、AA；

20.8ml/year,  $p=0.0032$ )。特にこの遺伝的な影響は喫煙者において顕著であり、対立遺伝子Aをホモで有する場合には喫煙による経年的な変化が有意に抑制されていた(喫煙とNrf2遺伝子との交互作用、 $p=0.01$ )。さらにNrf2遺伝子をノックアウトしたマウス(C57BL/6)では喫煙やウイルス感染の負荷によって特に肺胞マクロファージにおけるNF- $\kappa$ Bの発現が亢進し、TNF- $\alpha$ やKCといった炎症性メディエーターの産生が亢進していた。結果として気道におけるMUC5ACの発現が亢進し、生存率にも有意な影響が認められた。

#### D. 考察

明らかな呼吸器疾患がなく一秒率が正常(70%以上)であっても、一秒量が低下している場合には、将来喘息やCOPDといった炎症性閉塞性肺疾患を発症するリスクとなる可能性が考えられた。一秒量が低下した群において、経年的な一秒量の悪化が喫煙の有無にかかわらず認められ、さらに総IgE値が高値であったことから、一秒量が低下した群は、それぞれに喫煙、感染やアレルゲンなどの外因に対して気道の感受性が遺伝的に亢進した種々の個体が混在した集団と考えられる。

一般に、成人での呼吸機能の低下は、小児期の呼吸機能の発達の問題と、成人になってからの経年的低下の問題とに分けて考えることができる。TSLP遺伝子は一秒量の経年的な低下とは関連を認めなかったため、特に幼児期から青壮年期までの肺の

発達に何らかの遺伝的な影響を与えている可能性が考えられた。一方、経年的な一秒量の低下とNrf2遺伝子との関連は特に喫煙者において顕著に認められた。動物実験の結果からはNrf2産生が低下した個体では、ウイルス感染によっても過剰な気道炎症が惹起されており、種々の外因に対する反応性の異常が一秒量の経年的な低下につながる可能性がある。Nrf2遺伝子は気道のストレス応答に重要な役割を果たし、少なくとも成人になってからの一秒量の経年的な低下に遺伝的な影響を与えていると考えられる。喘息やCOPDはいずれも喫煙、感染やアレルゲンなどの外因に対して気道の感受性が遺伝的に亢進した病態として捉えることも可能である。

#### E. 結論

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悪化と関連しており、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。アレルゲンや喫煙などの種々の外因に対する気道でのTSLPの過剰産生は、肺の成長に影響を与え、成人してからの気流閉塞、さらには喘息やCOPDの発症リスクと関連している可能性がある。Nrf2遺伝子は特に喫煙者において、健常人における一秒量の低下と関連しており、喘息やCOPDのリスクを有する人を早期に同定するために有用なマーカーとなりうる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Isada A, Konno S, Hizawa N, Tamari M, Hirota T, Harada M, Maeda Y, Hattori T, Takahashi A, Nishimura M. A functional polymorphism (-603A>G) in the tissue factor gene promoter is associated with adult-onset asthma. *J Hum Genet.* 2010; 55(3): 167-74
- 2) Hizawa N. Genetic Backgrounds of Asthma and COPD. *Allergol Int.* 2009; 58(3):307-314
- 3) Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(6):631-43
- 4) Konno S, Takahashi D, Hizawa N, Hattori T, Takahashi A, Isada A, Maeda Y, Huang SK, and Nishimura M. Genetic Impacts of a Butyrophilin-like 2 (BTNL-2) Gene Variation on Specific IgE Responsiveness to *D. farinae* (Der f) in Japanese. *Allergol Int* 2009; 58: 29-35
- 5) Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, Huang SK, Homma T, Matsukura S, Adachi M, Hizawa N. IL-17F-induced IL-11 release in bronchial epithelial cells via MSK1-CREB pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296(5):L804-10
- 6) Takahashi A, Kurokawa M, Konno S, Ito K, Kon S, Ashino S, Nishimura T, Uede T, Hizawa N, Huang SK, Nishimura M. Osteopontin is involved in migration of eosinophils in asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(8):1152-9
- 7) 檜澤伸之. アレルギー疾患の関連遺伝子とテラーメイド医療. アレルギーの臨床 2009; 29(3): 16
- 8) 檜澤伸之. 成人喘息の理想的コントロールとは. 日本医事新報 2009; 4444:70-71
- 9) 檜澤伸之. 気腫病変と遺伝子多型. 分子呼吸器病, 2009; 14(1): 24-25
- 10) 森島祐子, 檜澤伸之. 気管支喘息 サイトカインをターゲットにした新たな治療の可能性 炎症と免疫 2009; 17巻5号, 588-593
- 11) Hattori T, Konno S, Takahashi A, Isada A, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M. The role of atopy in the clinical course of pulmonary sarcoidosis in the Japanese population. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(3):238-43.
- 12) Kiwamoto T, Ishii Y, Morishima Y, Yoh K, Kikuchi N, Haraguchi N, Masuko H, Kawaguchi M, Nomura A, Sakamoto T, Takahashi S, Hizawa N. Blockade of cysteinyl leukotriene-1 receptors suppresses airway remodelling in mice overexpressing GATA-3. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(1):116-28
- 13) Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, Ohara G, Huang SK, Matsukura S, Ishii Y, Adachi M, Satoh H, Hizawa N. Induction of insulin-like growth factor-I by interleukin-17F in bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(7):1036-43
- 14) Osawa R, Konno S, Akiyama M, Nemoto-Hasebe I, Nomura T, Nomura Y, Abe R, Sandilands A, McLean WH, Hizawa N, Nishimura M, Shimizu H. Japanese-Specific Filaggrin Gene Mutations in Japanese Patients Suffering from Atopic Eczema and Asthma. *J Invest Dermatol* 2010; 130(12): 2834-6
- 15) Hattori T, Konno S, Takahashi A, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Taniguchi N, Gao P, Yamaguchi E, Hizawa N, Huang SK, Nishimura M. Genetic variants in mannose receptor gene (MRC1) confer susceptibility to increased risk of sarcoidosis. *BMC Med Genet* 2010; 11: 151

- 16) 檜澤伸之. 喘息と COPD の類似点と相違点: 遺伝子異常から. 呼吸器内科 2010; 18(3): 202-205
- 17) 檜澤伸之.  $\beta$ 2 刺激薬の薬理遺伝学. アレルギー・免疫 2010; 17 (10): 52-56
- 18) 藤田純一, 川口未央 檜澤伸之. 気管支喘息における IL-17F、IL-33. 臨床免疫・アレルギー科 2010; 54(3): 368-372
- 19) 檜澤伸之. 喘息/COPD 最近の話題  $\beta$ 2 刺激薬の薬理遺伝学. International Review of Asthma & COPD 2010; 12(4): 33-37
- 20) 高橋歩, 今野哲, 伊佐田朗, 服部健史, 清水薫子, 清水健一, 谷口菜津子, 高橋大輔, 谷口正実, 赤澤晃, 檜澤伸之, 西村正治. 気管支喘息及び鼻炎における血清総 IgE 値及び末梢血好酸球数の検討. アレルギー 2010; 59(5): 536-544
- 21) 大江真司, 岸不盡彌, 檜澤伸之. アストグラフを用いた 2 相性気道反応の検出. 北海道医学雑誌 2010; 85(2): 97-103
- 22) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Himes BE, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. Nat Genet 2011; 43(9):893-6
- 23) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. An interaction between Nrf2 polymorphisms and smoking status affects annual decline in FEV1: a longitudinal retrospective cohort study. BMC Med Genet 2011;12:97
- 24) Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies. Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. PLoS One. 2011; 6(11):e26987
- 25) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes. Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2011;6:181-9.
- 26) Yageta Y, Ishii Y, Morishima Y, Masuko H, Ano S, Yamadori T, Itoh K, Takeuchi K, Yamamoto M, Hizawa N. Role of Nrf2 in host defense against influenza virus in cigarette smoke-exposed mice. J Virol 2011; 85(10): 4679-90
- 27) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, 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. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 2011; 44(6): 787-93
- 28) Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa

N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. PLoS Genet 2011; 7(7):e1002170

- 29) Beta2-adrenergic receptor polymorphisms as a determinant of preferential bronchodilator responses to  $\beta$ 2-agonist and anticholinergic agents in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Konno S, Makita H, Hasegawa M, Nasuhara Y, Nagai K, Betsuyaku T, Hizawa N, Nishimura M. Pharmacogenet Genomics 2011; 21(11): 687-93
- 30) 檜澤伸之. 私の処方 気管支喘息へのICS/LABA 配合剤 Modern Physician 2011; 31(4):499
- 31) 檜澤伸之. 総説 喘息・COPD 感受性遺伝子 呼吸 2011; 30(4): 319-323
- 32) 増子裕典, 檜澤伸之. 特集 気管支喘息の病態、診断と治療;最近の進歩 喘息関連遺伝子. 救急医学 2011; 35: 520-523
- 33) 檜澤伸之. 特集 喘息診療の進歩 喘息と遺伝子 日医雑誌 2011; 140(3): 516
- 34) 檜澤伸之. 喘息治療の進歩. ドクターサロン 2011; 55(7): 66-69
- 35) 檜澤伸之. 診療の秘訣 高齢者喘息とCOPD との鑑別. Modern Physician 2011; 31(7): 888
- 36) 檜澤伸之. 気管支喘息の難治化の遺伝的素因を探る. 抗体治療時代の気管支喘息治療の新たなストラテジー 編集 大田健 pp73-76, 2011
- 37) 檜澤伸之. 特集 アトピー性疾患のゲノム研究 アップデート 成人気管支喘息のゲノム解析の現況. アレルギー・免疫 2011;18 (9): 32-36
- 38) 坂本透, 檜澤伸之. COPD 疾患感受性遺伝子 特集: COPD II. COPD 発症の病因・危険因子. 日本臨床 2011, 69 (10): 1758-1762
- 39) 檜澤伸之. 最新の喘息治療薬—使い方のコツ  $\beta$ 2 刺激薬—FDA 勧告を踏まえ

て. 医学の歩み 2011; 239(4): 263-265

## 2. 学会発表

- 1) 増子裕典, 坂本透, 飯島弘晃, 内藤隆志, 檜澤伸之. 一秒率正常者における%1秒量の意義について. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009. 6. 岐阜
- 2) 高橋歩, 今野哲, 檜澤伸之, 伊佐田朗, 服部健史, 清水薫子, 清水健一, 谷口奈津子, 西村正治. 気管支喘息、アレルギー性鼻炎と血中IgE反応、末梢血好酸球数の関連 北海道上士幌町における検討. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009. 6. 岐阜
- 3) 飯島弘晃, 藤倉雄二, 塩澤利博, 金本幸司, 石川博一, 増子裕典, 坂本透, 檜澤伸之. 気管支喘息発作入院症例の臨床的検討. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009. 6. 岐阜
- 4) 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之. L-17Fのシグナル伝達経路 MSK1-CREBの関与. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009. 6. 岐阜
- 5) 服部健史, 今野哲, 檜澤伸之, 伊佐田朗, 高橋歩, G Peisong, B Kathleen, H Shau-Ku, 西村正治. 気管支喘息におけるマンノース受容体遺伝子多型の検討. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009. 6. 岐阜
- 6) 檜澤伸之. ゲノム・ポストゲノムのテーラーメイド医療への応用 分子病態に基づく喘息診療. 病態から治療まで. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会2009. 6. 岐阜
- 7) 森島祐子, 野村明広, 石井幸雄, 本間晋介, 菊池教大, 原口典博, 山鳥忠宏, 川口未央, 坂本透, 檜澤伸之. 気道上皮細胞に対する CysLT1 受容体拮抗薬の影響 喘息患者誘発痰を用いた培養系での検討. 第 49 回日本呼吸器学会 2009年6月(東京)
- 8) 増子裕典, 本間晋介, 山鳥忠宏, 菊池教大, 原口典博, 川口未央, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 檜澤伸之. COPD と PDE4D 遺伝子多型の関連 IL13 遺伝子

- 多型とのハプロタイプ解析. 第 49 回日本呼吸器学会 2009. 6. 東京
- 9) 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之 IL-17F の新たなシグナル伝達経路:MSK1-CREB. 第 49 回日本呼吸器学会 2009. 6. 東京
- 10) 檜澤伸之. 喘息治療に残された課題は? 遺伝子多型とテーラーメイド医療. 第 49 回日本呼吸器学会 2009. 6. 東京
- 11) 檜澤伸之. 重症難治性喘息における最近の進歩 疫学と遺伝的素因、環境要因. 第 49 回日本呼吸器学会 2009. 6. 東京
- 12) 飯島弘晃, 宮崎邦彦, 清水圭, 金本幸司, 石川博一, 増子裕典, 坂本透, 檜澤伸之. 外来で吸入ステロイド (ICS) 療法を行っている気管支喘息患者の検討. 第59回日本アレルギー学会 2009. 10. 秋田
- 13) 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 森島裕子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之 気道上皮細胞からのIL-33によるIL-17Fの産生. 第59回日本アレルギー学会 2009. 10. 秋田
- 14) 森島祐子, 石井幸雄, 川口未央, 坂本透, 檜澤伸之. 気道におけるムチン合成に対するモンテルカストの影響 喘息患者誘発痰を用いた培養系での検討. 第59回日本アレルギー学会 2009. 10. 秋田
- 15) 檜澤伸之. アレルギー病態解析のジェノミクスとサイトミクス ジェノミクス 総論. 第59回日本アレルギー学会 2009. 10. 秋田
- 16) 檜澤伸之. アレルギー疾患と遺伝子喘息におけるテーラーメイド医療. 第28回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2010. 2. 福井
- 17) 檜澤伸之. 気管支喘息と遺伝子解析. 第 31 回生涯教育講演会 (春期呼吸器セミナー) 2010. 4. 京都
- 18) 檜澤伸之: 喘息治療におけるテーラーメイド医療の重要性—特に遺伝子多型の視点から—. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 2010. 4. 京都
- 19) 檜澤伸之. 気管支喘息と関連疾患. 第 37 回日本アレルギー学会 専門医教育セミナー 2010. 5. 京都
- 20) 檜澤伸之. 遺伝子多型情報に基づく喘息治療 — $\beta 2$  刺激薬と  $\beta 2$  受容体遺伝子多型—. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010. 5. 京都
- 21) 檜澤伸之. 環境とアレルギー —アレルギー増加の背景を考える—. 第 64 回日本交通医学会総会 2010. 6. 札幌
- 22) 檜澤伸之. 気管支喘息と遺伝子解析. 第 31 回生涯教育講演会 (秋期呼吸器セミナー) 2010. 10. 広島
- 23) 檜澤伸之. Gene-environment interaction の解明はどこまで進展したか 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 24) 檜澤伸之. アレルゲン特異的 IgE 反応の多様性—喫煙が TSLP 遺伝子効果にもたらす影響—. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京
- 25) H. Masuko, Y. Kaneko, T. Sakamoto, H. Iijima, T. Naito, T. Hirota, M. Tamari, N. Hizawa A NRF2 polymorphism was associated with annual FEV1 decline in the Japanese population. ATS international conference 2011. 5. USA
- 26) Y. Kaneko, H. Masuko, T. Sakamoto, H. Iijima, A. Isada, S. Konno, M. Nishimura, N. Hizawa Genotypes at CCL5 and TF promoter polymorphisms influence the phenotypic differences in adult asthma. ATS international conference 2011. 5. USA
- 27) H. Iijima, H. Masuko, Y. Kaneko, T. Sakamoto, T. Naito, T. Hirota, M. Tamari, S. Konno, M. Nishimura, N. Hizawa Cluster analyses of IgE responsiveness identified environmental risk factors for asthma. ATS international conference 2011. 5. USA
- 28) H. Masuko, T. Sakamoto, S. Ano, J. Fujita, Y. Yageta, T. Yamadori, N. Kikuchi, N. Haraguchi, MD, Homma, M.



- Kawaguchi, Y. Morishima, Y. Ishii, H. Iijima, T. Naito, N. Hizawa  
Decreased pre-bronchodilator FEV1 as a potential risk factor for COPD. ATS international conference 2010.5. USA
- 29) Y. Yageta, N. Kikuchi, N. Haraguchi, H. Masuko, S. Ano, T. Yamadori, Y. Morishima, Y. Ishii, A. Kawaguchi, K. Takeuchi, K. Nagata, N. Hizawa  
Genetic ablation of Nrf2 exacerbates influenza virus-induced lung injury after cigarette smoke exposure in mice. ATS international conference 2010.5. USA
- 30) 金子美子, 増子裕典, 坂本透, 飯島弘晃, 内藤隆志, 谷田貝洋平, 檜澤伸之.  
CCL5-28C>G 遺伝子多型が健常成人一秒率に与える影響. 日本アレルギー学会 2011.10. 東京
- 31) 檜澤伸之. 気管支喘息表現型の多様性- 遺伝子から病態まで- 遺伝子解析からわかる喘息分子病態の多様性 中高年発症喘息と COPD との境界 日本アレルギー学会 2011.10. 東京
- 32) 檜澤伸之. 喘息治療の現状と将来展望 喘息治療における個別化医療の重要性 日本アレルギー学会 2011.10. 東京
- 33) 檜澤伸之. 多角的にみた喘息と COPD の類似点、相違点 遺伝因子から見た喘息と COPD の分子病態 オランダ仮説を検証する 日本アレルギー学会 2011.10. 東京
- 34) 増子裕典, 金子美子, 飯島弘晃, 内藤隆志, 坂本透, 広田朝光, 玉利真由美, 檜澤伸之. 健常者における1秒量の経年変化と Nrf2 遺伝子多型の検討. 日本アレルギー学会 2011.10. 東京
- 35) 檜澤伸之. 気管支喘息の新たな治療戦略 LABA の特性からみる ICS/LABA 配合剤の特徴と可能性. 日本呼吸器学会学術講演会 2011.4. 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
3. その他  
なし

### 高齢者喘息の病態に関する研究

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

超少子高齢社会を迎える中、高齢者喘息の増加が予測される。喘息死ゼロを目指すためには高齢者喘息対策は重要なテーマである。高齢者喘息では末梢気道病変を認めるが、インパルスオキシレーションシステム（IOS）は非侵襲的にその検出に有用である。ACT（喘息コントロールテスト）スコアやQOL点数は高齢者喘息において、呼吸抵抗や気流制限の指標と相関し、日常の高齢者喘息を管理する際には有用であると示唆された。また、高齢喘息患者は、吸入ステロイド薬を正しく使用できていないことが多いが、あらためて吸入指導することにより呼吸抵抗を改善することができるため、吸入指導は非常に重要である

#### A. 研究目的

喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症等の何らかのアレルギー疾患を有する者は、国民のおよそ3分の1にのぼり、今後も増加傾向にあると予測されている。

アレルギー疾患は慢性疾患である上、その病態は依然不明な点も多く、治療法も十分に確立されているとは言えない。

アレルギー疾患の原因であるアレルゲンが特定された場合や、その増悪因子が判明した場合などは、生活環境改善によるそれらの除去が予後の改善や治療において重要となる。さらに、アレルギー疾患の重症化を予防し、患者のQOLを低下させないためには、日常生活における自己管理が重要であることから、患者および家族が正しい知識を得て適切に判断し、

疾病の状態を客観的に判断し、行動することが求められている。

さて喘息に関しては、人口の高齢化を反映して、高齢の患者数が増加傾向にある。一方、昨今の吸入ステロイド薬（ICS）の普及により喘息死数が減少しつつある中において、その約90%は高齢者で占められているという現状があるため、高齢者喘息対策は医療者にとって非常に重要なテーマであると考えられる。

研究協力者は、本研究において、高齢者喘息の病態、ICS吸入の実情、呼吸機能と呼吸抵抗との関連性、喘息コントロール状況とQOLなどを調査解析し、高齢者喘息の予後改善に結びつけることを目的とする。

## B. 研究方法

当科外来通院中の喘息患者を65歳未満の非高齢者群と65歳以上の高齢者群に分けて、喘息重症度、病型、呼吸機能検査、呼吸抵抗検査（インパルスオシレーションシステム：IOS）、気道過敏性検査（PC-20）、ICS吸入手技の実情などを調査して比較検討した。また、呼吸機能と呼吸抵抗においては、それらの相関性や喘息コントロールテスト（ACT）、QOL（AHQ-Japan）などとの関連性についても検討した。

（倫理面への配慮）

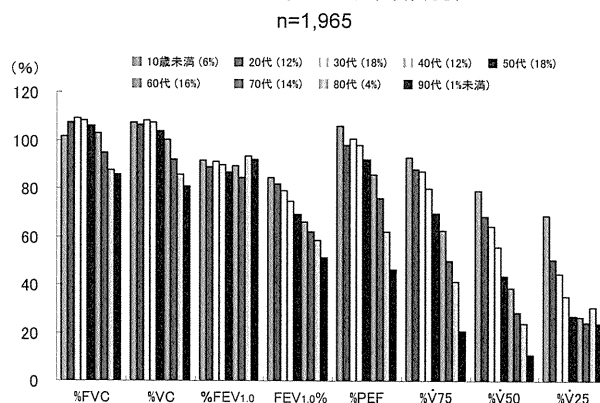
個人情報保護のため、匿名化については識別コードを付け、個人を識別できる情報は使用しない。結果を公表する際は、患者個人を特定できる情報を含まないようにする。侵襲のある検査は無い。

## C. 研究結果

当科通院中の喘息患者（n = 1965）のうち、31%が65歳以上の高齢者であった。重症度の割合は、（非高齢者群：高齢者群）治療ステップ1（5%：4%）、治療ステップ2（28%：19%）、治療ステップ3（52%：54%）、治療ステップ4（15%：23%）と、高齢者群において重症度の高い患者の割合が多かった。病型は、非高齢者群より高齢者群の方で非アトピー型の占める割合が高かった。呼吸機能検査においては、高齢者群では非高齢者群に

比較して、特に末梢気道狭窄が強く認められた（図1）。

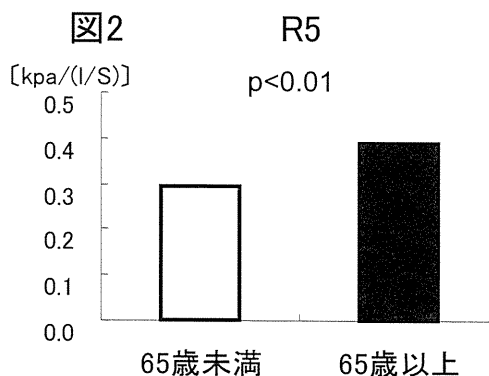
図1 呼吸機能検査(年齢別)

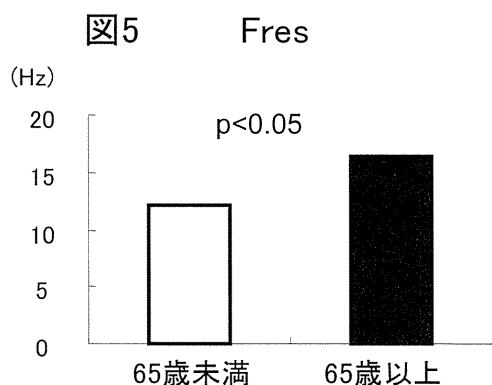
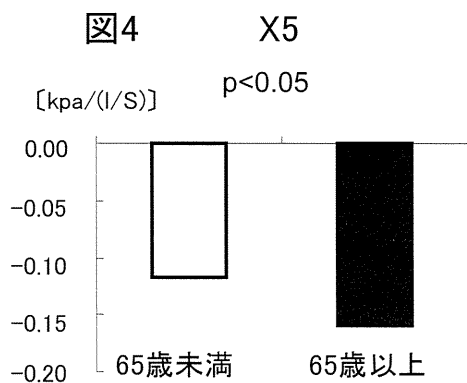
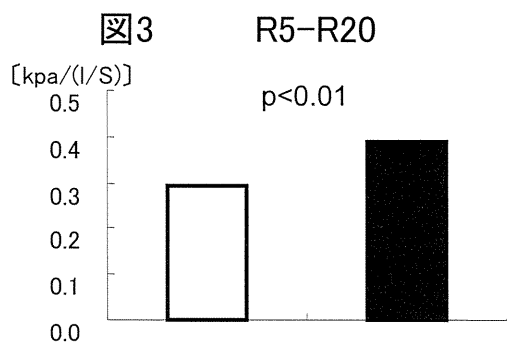


気道過敏性は、高齢者群の方がより亢進していた。

吸入手技に関しては、高齢者群において吸入ステロイド薬を正しく使用できていない場合が多かった。

呼吸抵抗測定の結果、高齢者群では非高齢者群と比較してR5(全気道抵抗)とR5-R20(末梢気道成分)の高いことが分かった。また、X5(末梢肺の弾性抵抗)、Fres(共振周波数)も高齢者群の方で高かった(図2~5)。





高齢者喘息では非高齢者喘息と比較すると、呼吸抵抗と呼吸機能検査における気流制限の指標との相関性が低下していた。ACTスコアやQOL点数は、非高齢者よりも高齢者喘息において、呼吸抵抗や気流制限の指標とよく相関した(表1～6)。

**表 1**  
呼吸機能検査とR5との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
%FEV <sub>1.0</sub>	0.08	<0.05	0.11	<0.05
%V̇ <sub>50</sub>	0.15	<0.01	0.11	<0.05
%V̇ <sub>25</sub>	0.11	<0.01	0.10	<0.1
%MMF	0.14	<0.01	0.10	<0.1

**表 2**  
呼吸機能検査とR5-R20との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
%FEV <sub>1.0</sub>	0.14	<0.01	0.14	<0.05
%V̇ <sub>50</sub>	0.16	<0.01	0.11	<0.1
%V̇ <sub>25</sub>	0.12	<0.01	0.06	NS
%MMF	0.15	<0.01	0.09	<0.1

**表 3**  
呼吸機能検査とFresとの回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
%FEV <sub>1.0</sub>	0.24	<0.01	0.15	<0.05
%V̇ <sub>50</sub>	0.24	<0.01	0.15	<0.05
%V̇ <sub>25</sub>	0.23	<0.01	0.10	NS
%MMF	0.25	<0.01	0.11	<0.05

表 4 呼吸機能検査とX5との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
%FEV <sub>1.0</sub>	0.20	<0.01	0.06	NS
%V <sub>50</sub>	0.18	<0.01	0.06	NS
%V <sub>25</sub>	0.11	<0.05	0.02	NS
%MMF	0.16	<0.01	0.04	NS

表 5 ACT合計点とIOS各指標との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
R5	0.001	NS	0.21	<0.05
R5-R20	0.001	NS	0.11	NS
Fres	0.006	NS	0.14	<0.1
X5	0.003	NS	0.11	NS
%FEV <sub>1.0</sub>	0.062	NS	0.21	<0.05

表 6 QOL(AHQ-Japan)とIOS各指標との回帰分析

指標	65歳未満(n=63)		65歳以上(n=35)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
R5	0.05	NS	0.39	<0.01
R5-R20	0.03	NS	0.27	<0.01
Fres	0.02	NS	0.27	<0.05
X5	0.01	NS	0.18	<0.05
%FEV <sub>1.0</sub>	0.03	NS	0.38	<0.05

吸入手技の不良な高齢者において、あらためて十分に理解するまで吸入指導を行うと、指導4週間後で呼吸抵抗の改善が得られた(図6~7)。

図 6 高齢者喘息における吸入指導の効果(R at 5Hz)

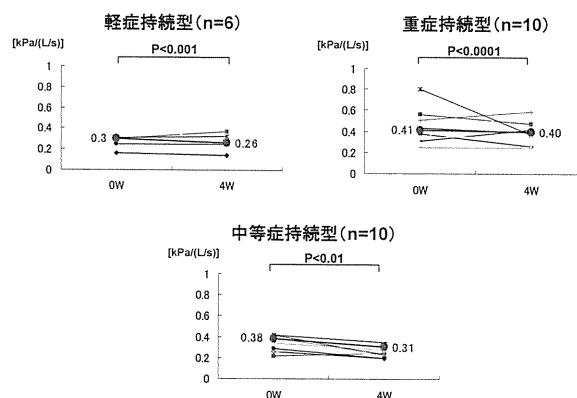
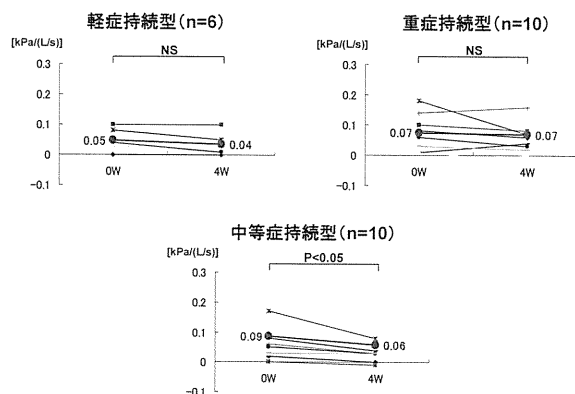


図 7 高齢者喘息における吸入指導の効果(R5 - R20)



#### 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」と記されており、治療薬として最も抗炎症効果の強いICS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、ICS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、2010年には2065名にまで低下した(厚生労働省人口動態統計より)。しかしながら、この2065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ことが言われている(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のには種々の検査法があるが、侵襲が大きかったり、専門的な機器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呼吸抵抗を中枢成分、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。

ICS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末梢気道病変が強いことを考慮すると、特にその領域に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 $\mu$ 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ICSを使用することが可能である。さて、ICS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、呼吸抵抗の改善効果が得られた。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)、スペ

一サ一の併用や家族、介護者の協力も欠かせないこともある。このように、ICS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。

高齢者喘息では呼吸抵抗と気流制限の指標との相関性が低下していた。呼吸機能検査では分からない末梢気道病変をIOSでは捕らえる可能性を示唆するが、健常高齢者の標準値が定められていないため、今後検討する余地があると考え。ACTスコアやQOL点数は高齢者喘息において、呼吸抵抗や気流制限の指標とよく相関した。このことは、日常の高齢者喘息を管理する際に、ACTやQOLが有用であることを示唆する。特に、ACTは簡便に使用できるため、呼吸機能検査を行えない医療施設では重宝するであろう。しかしながら、自己にて記入（代書でも可）するため、患者の認識度、認知状態に注意する必要がある。

高齢喘息患者は、ICSを正しく使用できていないことが多いが、あらためて吸入指導することにより、呼吸抵抗を改善することができる。また、積極的なスプレーや吸入補助具の併用や、家族、介護者の協力も欠かせない。このように、吸入ステロイド薬が正しく使用されて、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。

## E. 結論

高齢者喘息対策は、喘息死ゼロを目指

すために欠かせない重要事項である。ICSを中心とした治療により適切なコントロールを保つためには、繰り返し吸入指導することが必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 岩永賢司、東田有智. 末梢気道病変から見た喘息とCOPDとの比較. 呼吸器内科 2010; 18: 274-278

### 2. 学会発表

1) 岩永賢司、佐野博幸、東田有智 他. IOSを用いた高齢者喘息における吸入指導の効果の検討. 第49回日本呼吸器学会学術講演会 2009. 6. 東京

2) 東田有智. イブニングシンポジウム 高齢者喘息に対する吸入ステロイド療法. 第49回日本呼吸器学会学術講演会 2009. 6. 東京

3) 佐野博幸、岩永賢司、東田有智 他. イブニングシンポジウム 高齢者喘息とデバイスを考える. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009. 10. 秋田

4) 岩永賢司、東田有智. 教育セミナー 喘息における末梢気道病変に対する治療の意義—喘息における末梢気道病変の重要性—. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京

5) 岩永賢司、佐野博幸、東田有智 他. ミニシンポジウム 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検討. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010. 11. 東京

6) 岩永賢司、佐野博幸、東田有智 他. 喘息患者におけるIOSを用いた各種パラメーターの検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会 2010. 4. 京都

H. 知的所有権の出願・取得状況（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



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

研究協力者 東元一晃 鹿児島大学呼吸器内科学 講師

研究要旨

わが国の喘息死は順調に減少しつつあるが、いまだ残る「地域差」をなくすための方策に専門医と一般医との医療連携の構築がある。本研究の目的はその有用性と課題を評価したうえで、あらたな連携システムの方向性を探索することである。方法としては、喘息診療における専門医と一般医の役割分担を明確化と患者紹介の円滑化、喘息医療の情報共有を骨子とした病診連携のネットワークを構築。そのうえで以下の検討を行った。

- 1) ネットワークに参加する専門医と一般医の意識および診療内容の調査
- 2) 薬剤師の喘息診療における役割意識と現状の調査
- 3) 喘息薬に関する薬剤師から処方医への情報伝達手段としての「服薬情報提供書」の有用性評価

結果としては、

- 1) 喘息医療連携において専門医と一般医の間には意識や治療内容の差異が存在する。
- 2) 薬剤師は吸入指導をはじめとした喘息診療への参加意欲は強いものの、情報が不十分であり、かつ連携すべき医師との疎通が図られていないことが明らかになった。
- 3) 喘息吸入薬に関する「服薬情報提供書」を用いた薬剤師から処方医への情報伝達により、患者の薬剤理解や吸入手技は改善した。

喘息の医療連携については各地で様々な方策が試みられ実効をあげつつある。海外ではフィンランドで専門医と一般医の連携をシステム化することで喘息の死亡および医療費が減少したとの報告や、またオーストラリアの喘息プログラムにおいては薬剤師の介入によって薬剤理解のみならず喘息コントロールも改善したことが示されている。

今回の研究で喘息に関する医療連携は医師（専門医および一般医）のみの連携では不十分で、医師、薬剤師など多職種が参加することが有効であることが予測され、さらにそれぞれの職種がシステムティックに行動できるプログラムの作成が医療連携を成功させるカギとなると考えられる。

A. 研究目的

「ぜんそく死ゼロ作戦」が始動し、ガイドラインの認知や吸入ステロイドを中心とした標準治療の普及により、わが国の喘息死亡者数は年間 2000 人前後と順調に減少しつつあるが、いまだそれには「地域差」が存在し、とくに鹿児島県は

人口あたりの喘息死亡者数が全国平均の約 2 倍と多い状態で推移している。

その背景にある問題として、鹿児島県は人口の高齢化率が非常に高いということや呼吸器専門医が他県に比べて少ないということがあげられる。専門医不足を補う手立てとして、われわれは喘息医療

連携ネットワークシステムを構築(図 1)。これは専門医と一般医との連携の中で、地域としてより充実した喘息診療を行なおうとするものである。その骨子を以下にあげる。

- ・基幹病院(専門医)とかかりつけ医(一般医)を登録したうえで役割を明確化
- ・連携情報提供書の共通化
- ・情報や知識の普及・啓蒙(地域小勉強会・ML活用)
- ・患者指導の標準化など

本研究の目的はその有用性と課題を評価したうえで、あらたな連携システムの方向性を探索することにある。

まず1年目はネットワークに参加する専門医と一般医の意識および診療内容を確認検討することとした。2年目は医療連携の中におけるコメディカルとくに薬剤師の意識と現状について評価を行い、3年目はその医薬連携を円滑化させるツールとしての「服薬情報提供書」の有用性とその効果を評価することとした。

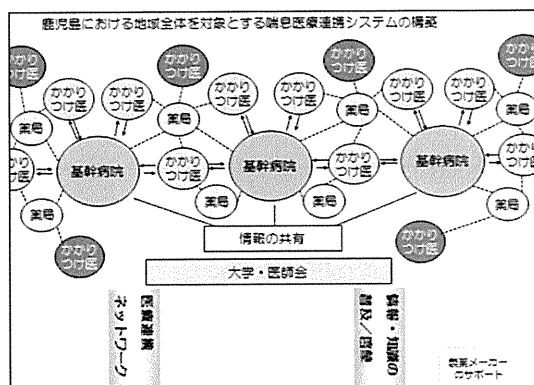


図1 医療連携ネットワークシステム

## B. 研究方法

### 1) ネットワークに参加する専門医と一般医の意識および診療内容の調査

6つの基幹病院に勤務する呼吸器内科医(専門医:SPE)19名とかかりつけ医として登録している90名の一般医(GP)を対象に、医療連携および喘息診療に関する質問を含むアンケートを作成、配布・回収した。評価項目は以下の通り。

- ・喘息診療について(薬剤選択、ガイドライン認知度)
- ・医療連携について(役割意識、紹介/逆紹介の実態)

### 2) 薬剤師の喘息診療における役割意識と現状の調査

喘息診療に関する25問からなる質問票を作成。

喘息に関する講演会(4会場)に参加した薬剤師180名(男性40%、女性58.9%、勤務形態:病院薬剤師57.8%、調剤薬局30%)を対象に質問票による調査を実施。評価項目は以下の通り。

- ・喘息診療に関する知識・認知度について
- ・喘息治療薬の吸入指導について
- ・医薬連携について

### 3) 喘息薬に関する薬剤師から処方医への情報伝達手段としての「服薬情報提供書」の有用性評価

<服薬情報提供書の作成>

まず、吸入薬に関する「服薬情報提供書」は、吸入手技の確認や指導の機能を持たせ、さらに簡便なチェック式にした

ものを作成した(図2)。

図2 吸入指導/確認用の服薬情報提供書

＜服薬情報提供書による患者管理への介入＞

対象：[薬剤師]喘息服薬指導講習を受講した調剤薬局薬剤師(11名)[患者]呼吸器内科外来定期受診中の成人喘息患者33名(平均年齢54.3±17.5歳 男13例、女20例)

「服薬情報提供書」を用いて服薬確認および指導

を行い、処方医へ報告。報告書の記載内容とカルテをもとに下記項目について評価を行った。

- ・薬剤認識(アドヒアランス、理解)および吸入手技(操作・動作)の適切さ
- ・患者の喘息コントロール状態
- ・喘息診療における医師(処方医)と薬剤師の認識の相違と連携の円滑さ

(倫理面への配慮)

服薬情報提供書は患者の同意のもとに作成され、データの解析にあたっては個人情報に配慮し匿名化したうえで行った。

C. 研究結果

1) ネットワークに参加する専門医と一般医の意識および診療内容の調査

治療については、とくに軽症持続型(ステップ2)における吸入ステロイド処方率でSPEとGP間に差がみられ、ガイドライン認知度の差との関連が考えられた。医療連携については、基幹病院が担うべき役割についてのSPEとGPの認識が異なることがわかった(図3)。

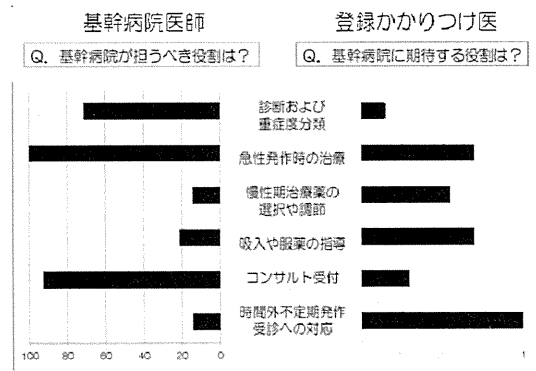


図3 基幹病院が担うべき役割の認識

2) 薬剤師の喘息診療における役割意識と現状の調査

薬剤師の喘息診療における役割意識は極めて高いものの(図4)、教育などに関する情報が不十分(図5)で、さらに医師との連携について大きな障壁がある(図6)。

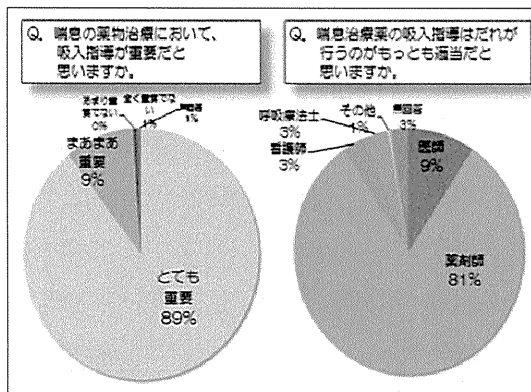


図4 喘息治療薬の吸入指導について(重要性、職種)

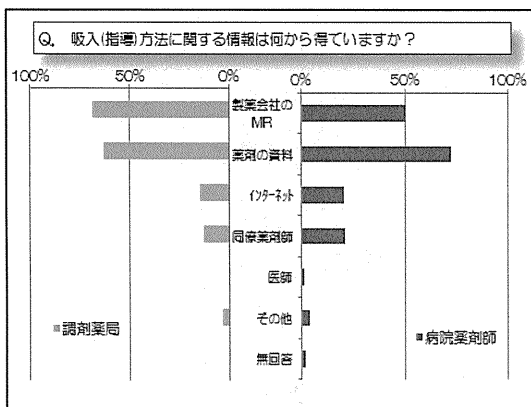


図5 吸入(指導)方法に関する情報源

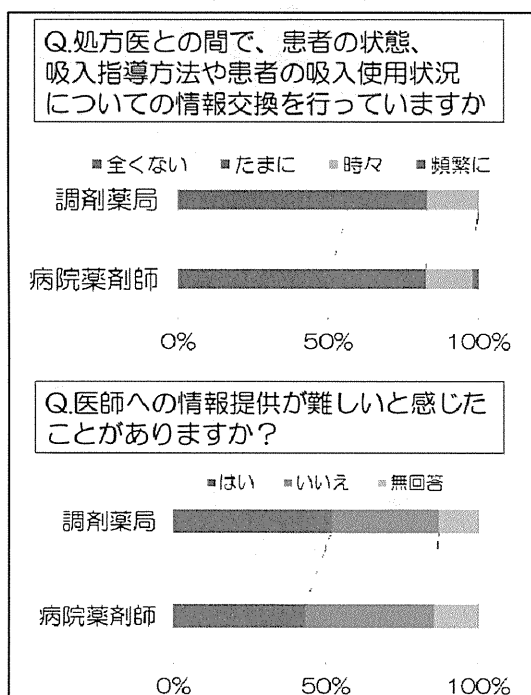


図6 薬剤師から医師への情報提

そこで我々は薬剤師から処方医への情報伝達を行う「服薬情報提供書」というシステムに着目し、その喘息吸入薬の指導確認機能を持つものを作成した。

### 3) 喘息薬に関する薬剤師から処方医への情報伝達手段としての「服薬情報提供書」の有用性評価吸入薬「服薬情報提供書」によって処方医と薬剤

- ・薬剤認識 (アドヒアランス、理解) および吸入手技 (操作・動作) の適切さ
- ・患者の喘息コントロール状態

服薬アドヒアランスチェックのために行った残薬確認では、処方医が認識していない残薬が約半数の患者にみられた。また、薬剤に関する理解も専門医が説明しているにもかかわらず、「不十分」と評価される患者が少なくなく、処方医の認識との間に相違があることが明らかになった。

#### <指導介入の効果>

今回の吸入薬に関する薬剤師による「服薬情報提供書」を用いた介入が複数回なされた患者について、それぞれの評価項目の変化を検討したところ、薬剤理解 ( $4.3 \pm 0.67 \rightarrow 4.72 \pm 0.45$ )、吸入動作 ( $4.64 \pm 0.99 \rightarrow 5$ ) については、有意に改善を認めていたが、喘息の臨床症状を示す ACT スコアは介入による有意な改善はみられなかった。

- ・喘息診療における医師 (処方医) と薬剤師の認識の相違と連携の円滑さ。

本書を使用した薬剤師に使用感についてアンケート調査を行ったところ、質問