

201229038A

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

気管支喘息に対する喘息死の予防や 自己管理手法の普及に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成25(2013)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

気管支喘息に対する喘息死の予防や
自己管理手法の普及に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成 25 (2013) 年 5 月

〈目次〉

I. 総括研究報告

気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究

大田 健 1

II. 分担研究報告

1. 成人アトピー型喘息治療管理における

環境アレルゲンモニタリングに基づく環境整備の有用性についての研究

秋山 一男 8

2. 呼気 NO を用いた喘息管理手法の確立

棟方 充 25

3. 高齢者喘息の病態に関する研究

東田 有智 30

4. クラスタ解析による日本人喘息患者のフェノタイプに関する研究

檜澤 伸之 35

5. 乳幼児喘息の病態解明と治療法の確立に関する研究

近藤 直実 38

6. 日本における乳幼児喘鳴のフェノタイプに関する研究

下条 直樹 42

7. 吸入手技・指導の実態調査に関する研究 -病院と薬局の双方向からの検討-

長瀬 洋之 46

8. 喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究

田中 明彦 50

9. 気管支喘息に関する医療連携システムの活用に関する研究

井上 博雅 55

| | | |
|--|-----------------|----|
| 10. 『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 | 58 |
| 11. 乳幼児気管支喘息の非侵襲的診断方法に関する研究 —尿中ロイコトリエン E4 について— | 森川 昭廣 | 63 |
| Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 | | 66 |
| Ⅳ. 主な研究成果物 | | 72 |

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）
総括研究報告書

気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理法の普及に関する研究

研究代表者

大田 健 独立行政法人国立病院機構東京病院 院長

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

棟方 充 福島県立医科大学付属病院 院長、福島県立医科大学 理事

東田有智 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授

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

近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

下条直樹 千葉大学大学院医学系研究院小児病態学 准教授

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

田中明彦 昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科 講師

井上博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学 教授相

大林浩幸 東濃中央クリニック 院長

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

研究要旨

気管支喘息は、5～10%の国民が罹患し苦しんでいるアレルギー性呼吸器疾患である。喘息の病態解明と治療に関する進歩は、喘息が慢性の気道炎症を伴い、長期管理を必要とし、抗炎症薬として吸入ステロイドが有効であるということを示した。そして適切な治療の普及と実行をめざす喘息予防・管理ガイドライン(JGL)が1993年以来改訂を重ねながら発刊されている。厚生労働省ではプロジェクト研究という位置付けで、平成18年度から「喘息死ゼロ作戦」の展開に着手し、本研究の申請者は「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を作成し具体的な戦略を提示した。疫学調査によると喘息死は1995年をピークに年次毎に減少している。とくに「喘息死ゼロ作戦」の取り組みが開始されたと考えられる2006年には前年の3198人から2778人へと減少し、最新の2011年は2060人まで減少している。しかし、喘息死をさらにゼロに近づけ喘息の予後を改善するためには、より有効な対策が必要である。そこで本研究では、気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理法の普及に資する成果を目指して研究を進め、初年度として以下のような結果を得ている。1) 最新のJGL2012をかかりつけ医が実行しやすくなるように「JGLのミニマムエッセンス」を作成する計画であるが、JGL2009のミニマムエッセンスに対する評価を集約してより良いものにするための調査を開始している。2) 喘息死の90%近くが65歳以上の高齢者であることから、高齢者を含む成人喘息の実態調査を行っている。調査に用いる質問票の作成に当たり、有用な検査項目の検証を行った結果、FEV1、ACT、FeNO、IgEなどを実態調査の指標に含めることの意義が示された。3) 小児での喘息死は一桁まで減少しているがその多くは入院率の改善に乏しい乳幼児であることから、乳幼児を含む小児気管支喘息の実態調査を開始している。乳幼児喘息の早期診断のための質問票で検討したところ、明らかな呼気性喘鳴1回エピソードでもアレルギー家族歴がある場合は早期診断できる可能性が示唆され、実態調査の質問票に反映される結果が得られた。4) 治療アドヒアランスへの改善策についての検討では、薬剤師対象の予備調査ではほぼ全員の薬剤師が一度も触れたことが無い吸入器具(デバイス)が1種類以上あること、調剤薬局ごとに指導内容や方法もバラバラで統一性が無いこと、患者の加齢に伴い手技の成功率が

減少することなどが明らかとなった。そして、改善策として、薬剤師による吸入指導と医/薬情報伝達ツール『服薬情報提供書』を利用した「喘息/COPD 医薬連携教育プログラム」を立案し、検討中である。5) 各種フェノタイプを想定したクラスター解析に関する研究としては、現在進行中の実態調査を中心とする資料が集積され今後解析される。

最終的な成果としては、「JGL のミニマムエッセンス」「自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「治療アドヒアランスの改善のための指針」「日本人喘息患者における喘息のフェノタイプとクラスター」などの文書化を目指している。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」、患者の採血は倫理規定に基づいて文書で同意を得た上で実行する。

A. 研究目的

気管支喘息は、5~10%の国民が罹患し苦しんでいるアレルギー性呼吸器疾患である。喘息の病態解明と治療に関する進歩は、喘息が慢性の気道炎症を伴い、長期管理を必要とし、抗炎症薬として吸入ステロイドが有効であるということを示した。そして適切な治療の普及と実行をめざす喘息予防・管理ガイドライン(JGL)が 1993 年以來改訂を重ねながら発刊されている。厚生労働省ではプロジェクト研究という位置付けで、平成 18 年度から「喘息死ゼロ作戦」の展開に着手し、本研究の申請者は「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を作成し具体的な戦略を提示した。疫学調査によると喘息死は 1995 年をピークに年次毎に減少している。とくに「喘息死ゼロ作戦」の取り組みが開始されたと考えられる 2006 年には前年の 3198 人から 2778 人へと減少し、最新の 2011 年は 2060 人まで減少している。しかし、さらに喘息死をゼロに近づけ喘息の予後を改善するためには、より有効な対策が必要である。多数の喘息患者は非専門医であるかかりつけ医の診療を受けている。しかもかかりつけ医にとっては、JGL は実用性に欠けており、その重要な部分をコンパクトにまとめたものが所望されている。そこで本研究では、「JGL のミニマムエッセンス」を作成し、JGL をかかりつけ医が実行しやすくなるようにする。さらに、喘息死の 90%近くが 65 歳以上の高齢者であること、小児での喘息死は一桁まで減少しているがその多くは入院率の改善に乏しい乳幼児であることを背景に、高齢者喘息と乳幼児喘息の実態に関する調査、高齢者喘息の予後改善の鍵と考えられる COPD 併存例への対策、小児を

含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析などの研究を行う。また長期管理の実行に関するアドヒアランスの向上に資する方策を提示する。このように、喘息の予後を一層改善する上で必要なことが十分に分析・探索され、実行すべきことを明確にすることこそ、実際の医療現場で求められていることであり、本研究は臨床に直結する成果を目標にしている。また、我が国の喘息の第一人者が結集されている研究班として、我が国ではまだ実行されていない重症化・難治化のフェノタイプとクラスター解析や遺伝子解析を行って、この分野の新たな展開に貢献することも目標にしている。最終的な成果としては、「JGL のミニマムエッセンス」「自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「治療アドヒアランスの改善のための指針」「日本人喘息患者における喘息のフェノタイプとクラスター」などの文書化を目指している。

B. 研究方法

日本アレルギー学会作成の喘息管理・予防ガイドライン(JGL)は、EBM に基づく喘息の治療の指針であり、「喘息死ゼロ作戦」で実行を推奨する治療内容である。しかし多忙な診療の中で非専門であるかかりつけ医にとっては、JGL そのものは実用性に欠けており、JGL の重要な部分をコンパクトにまとめたものが所望されている。そこで、最新版の JGL の内容をかかりつけ医が実行できるように、必須項目を必要最小限にまとめた「JGL のミニマムエッセンス」の作成に取りかかる(長瀬、大田)。また、喘息死の実態から、例えば 2010 年(平成 22 年)は 2065 人の喘息死

の中で 65 歳以上の高齢者が 88%を占めるといふ事実を踏まえて、高齢者喘息の実態を調査するための質問表を作成し、調査を開始する(本研究班の全内科医)。質問表には呼気 NO(FeNO)や IOS などの検査値も可能な範囲で加える(棟方、秋山、足立、東田、長瀬、大田)。さらに、小児での喘息死は一桁まで減少しているが、その多くは入院率の改善に乏しい乳幼児であることを考慮して、乳幼児を中心に小児気管支喘息の実態を調査するための質問表を作成し、調査を開始する(近藤、下条)。遺伝的な検索を視野に入れ、文書で同意が得られれば三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って、成人、小児にかかわらず採血して DNA を分離し保存する(班員全員)。実態調査の結果をみるまでもなく、高齢者では COPD の併存(合併)が問題となるので、COPD への対策に関する提言の作成を開始する(棟方、檜澤、大田)。また治療アドヒアランスの改善策の検討ということで、方策とその実行計画について立案する(足立、秋山、東田、長瀬、大田)。実態調査の結果を入力し、重症化・難治化を含む各種フェノタイプを想定したデータからクラスター解析を試験的に開始する(檜澤、棟方、長瀬、大田)。なお、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」、患者の採血は倫理規定に基づいて文書で同意を得た上で実行する。

C. 研究結果

1. 「JGL のミニマムエッセンス」の作成に向けた研究

平成 24 年 11 月 29 日に発刊された新しい JGL2012 の作成を研究代表者の大田が責任者として担当し、新しいミニマムエッセンスの作成に向けて準備が整った。改訂の要点として、喘息の発作治療が発作強度によるステップから治療内容による「発作治療ステップ」へと整理されている。また吸入ステロイド薬の投与量に関する改訂、高齢者への対応や修飾因子に関する記述の充実がある。実用性を高めた内容を十分に反映させた「JGL のミニマムエッセンス」を目指し、JGL2009 による「JGL のミニマムエッセンス」の評価も集約

して、作業を進める予定である。

2. 高齢者を含む成人喘息の実態調査に関する研究

質問票の作成に当たり、有用な検査項目の検証を行った。1 秒量 (FEV1)、気道可逆性、呼気 NO (FeNO)、喘息コントロールテスト (ACT)、総 IgE 値、年齢 (加齢) などについてデータの解析を行った。その結果、加齢により FEV1 の年間低下量が増加すること、FEV1 と ACT が良好な数値でも FeNO が高値の場合には増悪する可能性が高いこと、総 IgE 値の経時的な上昇が喘息重症化および難治化と関与している可能性があることなどから、FEV1、ACT、FeNO、IgE などを実態調査の指標に含めることの意義が示された。新しい知見としては、FeNO は自覚症状では判断できない喘息増悪の予測因子となり喘息治療により症状が改善しても気道炎症が残存している症例を検出できる可能性があること(棟方)、高齢者喘息では末梢気道病変を認めインパルスオキシレーション法による気道抵抗測定が非侵襲的でその検出に有用であること(東田)、重症患者の血清 IgE 値は経時的に上昇する可能性があること(田中)などが得られた。さらに、成人アトピー型喘息においても環境調整・整備介入により Der 1 曝露量が減少し、継続することで臨床症状が改善し、Der 1 量の減少が維持できた症例では ICS の減量も可能であることが明らかとなり、ダニアレルゲンのモニタリングが喘息管理に有用であることが示された。しかし、同時に環境整備は防ダニシーツ使用のみではなく、寝室全体の環境整備が必要であること、成人では環境整備に対するモチベーション維持が難しいこと、生活形態の多様性から環境整備の継続が難しい症例が存在することも明らかとなった(秋山)。

3. 小児気管支喘息の実態調査に関する研究

乳幼児喘息の早期診断のための質問票を小児気管支喘息治療管理ガイドライン 2012 (JPGL2012) に基いて検討したところ、明らかな呼気性喘鳴 1 回エピソードでもアレルギー家族歴がある場合は早期診断できる可能性が示唆された(近藤)。また乳幼児で初め

て喘鳴を呈し、RS ウイルス感染を否定できた患児について群馬大学で尿中ロイコトリエン E4 を測定したところ、 β 刺激薬に反応のない児（非 RS ウイルス性細気管支炎の疑い）では高値を示し、一方、反応のある児（乳児喘息の疑い）では低値を示したことから尿中ロイコトリエン E4 は乳幼児の喘鳴を呈する気道感染症の病態を表す指標の一つとして鑑別診断に有用であることが示唆された。今後の検討により実態調査の質問票に反映される結果が得られると考えられる。

4. 治療アドヒアランスへの改善策の検討
東濃地区薬剤師会と恵那地区薬剤師会の協力により実行した薬剤師対象の予備調査で、全種類の吸入薬を直接扱った経験がある薬剤師は極めて少数で、ほぼ全員の薬剤師が一度も触れたことが無い吸入器具（デバイス）が 1 種類以上あると答え、驚くべき患者指導実態が明らかとなった。さらに、調剤薬局ごとに指導内容や方法もバラバラで統一性が無かった。そこで、吸入指導セミナーでは、市販の全ての吸入デバイスの使用を実体験し、正しい吸入手技操作の手順方法や誤った吸入操作法を十分な時間をとり、実地で解説した。その結果、セミナーを終了後、ほぼ全ての薬剤師が正しい吸入指導法を理解し、その後の地域独自の検定試験に臨むことが出来た。検定試験の結果、参加者は平均点で 8 割以上の正答率が得られており、実際に日常臨床現場で患者吸入指導が可能な実力が十分に取得されたと考えられる。今後、岐阜県内の、さらに多くの地区において、実施を予定し適切な指導方法の確立を目指す。都心に近い帝京大学医学部附属病院近隣では、76%の薬剤師が吸入指導を行っていたが、指導時間は 3-5 分が 80%以上、頻度は週 3-5 例以内、対象は新規処方、処方変更時のみが 70%を占めた。また、半数が高齢者への定期指導の必要性を認識していた。医師による吸入トレーナーを用いた調査では、患者の加齢に伴い、手技の成功率が減少した。概数では、60 歳代の 4 人に 1 人、70 歳代の 3 人に 1 人、80 歳代の 2 人に 1 人が不成功であった。薬局での指導時間が限定されていることが明らかとなり、デバイスと年齢に応じた指導対象の絞り込みが必

要と考えられた(長瀬)。このような状態の改善策として、鹿児島大学では薬剤師による吸入指導と医/薬情報伝達ツール『服薬情報提供書』を利用した「喘息/COPD 医薬連携教育プログラム」を立案し、「喘息患者」と高齢者が多くを占める「COPD 患者」を対象に本プログラムの有用性を評価している。これまでのところ、喘息患者では「薬剤理解」と「吸入動作」において有意に改善が認められ、COPD 患者では「薬剤理解」において改善傾向を示した。喘息患者の ACT、COPD 患者の CAT は、有意な改善は示さなかったが、喘息患者の 8 割以上が「コントロール良好」以上を維持、COPD の 6 割が改善/維持されていた。医療連携システムの活用による教育および情報共有は、近年問題となっている高齢喘息患者の管理を改善・維持する手立てとしても期待されるが、高齢患者においてはなんらかの追加的な教育支援策を検討する必要があると考えられた。また、高齢者の約 4 分の 1 に COPD を合併するという我が国の疫学調査の結果を考慮すると、COPD への対応も視野に入れながら高齢者喘息への対応を考えることが重要である。

5. 各種フェノタイプを想定したクラスター解析に関する研究

研究班全体としては、成人と小児の実態調査票にフェノタイプに関連するクラスター解析に有用な項目を網羅的に選択し、集積される調査票のデータを用いてクラスター解析を行い、とくに我が国ではまだ実行されていない重症化・難治化のフェノタイプを表すクラスター解析やエンドタイプを明らかにする遺伝子解析を平成 25 年度から研究協力者に統計を専門とする医学研究者を加えて実行する。

筑波大学のグループは、IgE 値及び 14 種類の吸入抗原特異的 IgE 抗体 (MAST26) を測定し、これらの因子を用いて cluster 解析 (k-means 法) を行い、アトピーを 4 群 (A 群: ダニ・動物抗原感作群、B 群: イネ科・樹木など多重抗原感作群、C 群: スギ抗原のみ感作群、D 群: 非感作群) に分類し、喘息の臨床的表現型について比較検討した。その結果、年齢、呼吸機能や IgE 反応性が有意に異なっており、それぞれの群が異なった分子

病態を背景にしたフェノタイプであることが示唆された(檜澤)。

岐阜大学を中心に、乳幼児喘息と自然免疫系 Toll 様受容体遺伝子、シグナル分子の Mal 遺伝子などとの関連を検索が開始された。また、抗炎症薬(吸入ステロイド等)に加えて Th2 サイトカイン阻害薬を使用してその追加効果を検討するプロトコールが考案され検討が開始された。そのプロトコールは、気管支喘息として1か月以上何らかの長期管理薬を使用している小児を対象とし、Th2 サイトカイン阻害薬を追加処方し、臨床症状の経過および前後のパラメーターの比較を行うというものである。検討する指標は、Th1/Th2, Treg (CD4, CD25, FoxP 陽性細胞), Th17, IgG4, IgE である。また、薬剤反応性確認のため、喘息日誌を交付し、有効性と遺伝子多型 (ロイコトリエンC4 合成酵素、インターロイキン 13) との関連性についても検討を進めている(近藤)。

千葉大学を中心とするグループは、生後 6 か月から 5 才までの初回喘鳴を呈する児を対象に、調査票による臨床症状や所見、環境因子の調査、血液検査によるアレルギー検査、鼻咽腔細菌培養、鼻汁ウイルス PCR、血漿中 microRNA 解析などを行い、得られた結果のクラスター解析を行う予定である。その後半年毎に追跡調査を行い、喘鳴頻度や誘因の経時的変化を調査する。これまでに、必要な倫理審査を終了し、臨床能力の高い研究協力施設(開業医)を確保した。また、小児期発症気管支喘息患者 141 名を対象とする研究では、クラスター分析の結果が一部得られている。発症年齢、血清総 IgE 値、コナヒョウヒダニ特異的 IgE 値、スギ特異的 IgE 値を用いた Ward 法によるクラスター分析により 6 個のクラスターが得られ、クラスター間で喘息重症度、性別、特異的 IgE 値、呼吸機能、体格について比較を行っている。その結果、コナヒョウヒダニ特異的 IgE 高値に加え他のアレルギー疾患の合併を多く認めるクラスターおよびスギ特異的 IgE 高値を多く認めるクラスターは、アトピー素因は強いと考えられるが気管支喘息の重症度は低かったのに対し、年長児発症でアトピー素因がそれほど強くない

クラスターでは、%FEV1 が低く喘息の重症度は高いと考えられた。今後、症例数をさらに増やし、クラスター分析の妥当性および気管支喘息関連遺伝子多型との関連性について検討する予定である(下条)。

D. 考察

「JGL のミニマムエッセンス」の作成に向けた研究では、元になる最新の JGL2012 が平成 24 年 11 月 29 日に発刊されたので、これから平成 23 年度に作成した JGL2009 による「JGL のミニマムエッセンス」の評価も集約して、実用性を高めた内容を十分に反映させることが重要なプロセスだと考えられる。前回研究協力者であった非専門医の協力も得て情報収集と作成を推進し、さらに実用的で JGL の啓発と実行に貢献する「JGL のミニマムエッセンス」にすることが求められる。配布は日本医師会の協力で行いたいと考えているが未だ交渉していない。臨床的指標についての検討は、喘息患者におけるコントロール状態と増悪の予知に有用な指標を明らかにし、自己管理の方法確立に寄与するものである。そして、これら成人および乳幼児を対象とする臨床研究の成果の集約は、喘息患者の実態調査の試案作成に資する適切な調査指標の選択、さらにはフェノタイプのクラスター解析、およびエンドタイプの遺伝子解析に関連する結果をもたらすものであり、班全体で取り組んでデータを集積することが必要である。喘息の治療においてアドヒアランスが不良であることは広く指摘されている。本研究班では、吸入療法を中心に問題点の分析とその解決策について検討を重ねている。これまでの結果、薬剤師との医薬連携を介した治療への介入が有効であることが示唆されており、その具体策として「服薬情報提供書」を利用した「喘息/COPD 医薬連携教育プログラム」が提案されている。その有用性がさらに検証されれば、班全体での検討へと拡大し、喘息における治療アドヒアランスの改善方法として確立した形で社会に広めることが実社会への貢献として重要である。そして、このような医療連携システムの活用による教育および情報共有は、近年問題となっている高齢喘息患者において、

追加的な教育支援策を検討する余地はあるものの管理を改善・維持する手立てとしても期待される。また、高齢者の約4分の1にCOPDを合併するという我が国の疫学調査の結果を考慮すると、COPDへの対応も視野に入れながら高齢者喘息への対応を考えることが重要である。本研究の創造性を担保する各種フェノタイプやエンドタイプを想定したクラスター解析や遺伝子解析に関する研究は、倫理的な手続きを含めて準備状態が整った。個別研究の推進とともに、これまでの結果も含めて班全体で検討項目を選定し、とくに可能な限り普遍的で臨床に役立つ内容となる項目によるクラスターの提言を目標とすることが求められているものと考えている。

重症化・難治化の臨床的背景や遺伝学的背景が明らかになれば、予防的な治療介入までも可能性を持つことが期待できると考えられる。

E. 結論

喘息死は2000人前後まで減少しているが、さらに喘息死をゼロに近づけるためには、より有効な対策が必要である。そこで本研究では、最新のJGLをかかりつけ医が実行しやすくなるように「JGLのミニマムエッセンス」を作成する。さらに、喘息死の90%近くが65歳以上の高齢者であること、小児では乳幼児の予後が不良であることを考慮し、高齢者喘息と乳幼児喘息の実態に関する調査、高齢者喘息のCOPD併存例への対策、小児を含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析などの研究を行う。初年度としては、研究計画の遂行に向けて、各研究分担者がこれまでの研究の経歴と実績を生かしながら成果を上げつつある状況にある。次年度に向けて個別研究から全体での研究種目へと拡大するものを選択し、班としての成果に、結びつけることが必要である。最終的な成果としては、「JGLのミニマムエッセンス」「自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「治療アドヒアランスの改善のための指針」「日本人喘息患者における喘息のフェノタイプとクラスター」などの文書化を目指している。そして、JGLに基づく

治療の普及と実行に貢献し、自己管理法の確立、喘息死ゼロ作戦の推進、フェノタイプによる個別化医療の実現などを通じて、個人の負担のみでなく国の負担をも軽減し、現在の医療行政に求められている医療経済の視点からも満足できる喘息の医療体制の確立に資することを期待し本研究班目標としている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表参照

2. 学会発表

- 1) 大田健. 特別講演 気管支喘息一病態の解明と治療の変遷. 第52回日本呼吸器学会総会 2012.4. 兵庫
- 2) 大田健. 喘息とその修飾因子 SACRA Study から学んだ事. 広島内科医会学術講演 2012.5. 広島
- 3) 大田健. 教育講演 成人の喘息予防治療ガイドラインの改訂に向けて. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 4) 大田健. GINA 世界喘息デー2012/日本ガイドラインの活用術. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 5) 大田健. シンポジウム1 気管支喘息とアレルギー性鼻炎. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 6) 大田健. 気管支喘息と関連疾患. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 7) セッションIでの特別発言及びセッションIIでの特別講演「喘息死ゼロに向けた新たなアプローチ」. 第13回南大阪呼吸器フォーラム 2012.6. 大阪

- 8)大田健. 喘息とその修飾因子 SACRA Study から学んだ事. 沖縄喘息治療フォーラム 2012.6. 沖縄
- 9)大田健. シンポジウム 2 「成人喘息の治療」. 第 22 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 2012.7. 福岡
- 10)大田健. 喘息死ゼロに向けた新たなアプローチ. 筑豊 SYM 講演会. 2012.9. 福岡
- 11)長瀬洋之、大田健. The clinical and genetic factors for predicting the response to inhaled corticosteroids. 2012.10. Sweden
- 12)大田健. 喘息の診断と治療における新しい潮流—現状と将来展望—. 第 125 回薬事エキスパート研修会. 2012.10. 東京
- 13)大田健. ガイドライン企画 最新の喘息予防・管理ガイドライン (JGL2012) —改訂のポイント. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪
- 14)中瀬裕子、長瀬洋之、杉本直也、田中祐輔、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀、山口正雄、大田健. 病院と薬局の双方向からの吸入手技・指導の実態調査 (1) 薬局側. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪
- 15)長瀬洋之、中瀬裕子、杉本直也、田中祐輔、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀、山口正雄、大田健. 病院と薬局の双方向からの吸入手技・指導の実態調査 (1) 薬局側. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪
- 16)田中祐輔、中瀬裕子、杉本直也、戸田貴子、小島康弘、神山麻恵、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、川上綾子、穂山浩、長瀬洋之、山口正雄、大田健. 市販の飲料を原因としてアナフィラキシーを発症し好塩基球活性化試験 (BAT) が原因特定に有用であった 1 例. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪
- 17)庄司俊輔・橋本充恵・大島信治・檜垣直子・川島正裕・大田健. 気管支平滑筋細胞由来因子による気道上皮細胞の遊走. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪
- 18)杉本直也、長瀬洋之、中瀬裕子、田中祐輔、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、田下浩之、新井秀、山口正雄、大田健. 喘息・COPD 合併疑い例における肺拡散能の解析. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪
- 19)大田健、庄司俊輔. 喘息患者におけるカルボシステインの増悪抑制効果 (GAIA Study). 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪
- 20)大田健. トップアスリーートの呼吸機能の経年的変化は一般人より大きいのか? 第 23 回日本臨床スポーツ医学会学術集会 2012.11. 神奈川
- 21)大田健. 最新のガイドライン JGL2012 に沿った成人喘息の治療戦略. 気管支喘息シンポジウム 2013. 2013.3. 北海道
- 22)大田健. 最新のガイドライン JGL2012 に沿った喘息治療. 小平医師会講演会. 2013.3. 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

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

成人アトピー型喘息治療管理における環境アレルゲンモニタリングに基づく環境整備の有用性についての研究

研究分担者 秋山一男 独立行政法人国立病院機構相模原病院 院長
研究協力者 釣木澤尚実、齋藤明美、押方智也子、中澤卓也、安枝 浩
独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨

成人アトピー型喘息の原因抗原の多くはダニアレルゲンであり、成人喘息の治療・管理については ICS を含めた薬物治療介入が重要ではあるが、環境中アレルゲンの回避はその前提として考慮すべき問題である。当センターではこれまでの基礎研究から皮膚表面のダニアレルゲン定量について比色法を蛍光法に改良し、二次抗体をマウスモノクローナル抗体からウサギポリクローナル抗体に変更することでダニアレルゲンの定量が 1pg/ml まで測定可能な高感度蛍光 ELISA 法を確立した。これまでの研究から成人喘息を対象とし薬物治療を前提として環境中アレルゲン曝露量のモニタリング法を用いて喘息患者の環境調整・整備の有用性を検討し、寝室内、寝具および皮膚の Der 1 個人曝露量は秋に高く、冬に低いこと、喘息重症度や肺機能と相関すること、ダニ抗原高曝露症例に対し環境整備介入を行い、介入後の寝具 Der 1 量減少率が 85%以上の症例は ICS 治療薬減量・中止が可能であること、無作為環境調整・整備介入試験を行い、介入群では環境整備点数の高値の症例でより寝具、寝室の Der 1 量は減少し臨床所見が改善することを確認した。本年度は成人アトピー型喘息を対象とし、これまでの方法と同様に 8-10 月のダニ抗原が多い時期にテープ法を用いて皮膚、寝具の Der 1 量を、シャーレ法を用いて寝室の Der 1 量を定量し、環境調整・整備介入群は防ダニシーツ・カバー（超極細繊維敷布団シーツ・掛けフトン・枕カバー：ミクロガード®）を使用、32 項目の環境チェックリストを用いて面談による環境整備指導を施行し、以下の内容について検証を行った。研究 1・新規症例を対象とした無作為環境調整・整備介入試験の再現性の確認、研究 2・有効かつ具体性が高い環境整備項目の検証、研究 3・環境中ダニアレルゲン回避に関する環境整備に対する患者意識調査の解析、研究 4・環境整備指導を実施した症例の長期継続効果の検証を行った。結果、研究 1・2010 年症例においても臨床症状が改善した症例では Der 1 個人曝露量が減少し、%PEF 値の増加、PEF 週内変動の減少が認められた。研究 2・寝具 Der 1 量減少例では特に寝具の掃除機掛け、水拭きをしている症例が多かった。また防ダニシーツを使用しても寝具の掃除機掛を施行しないと寝具、寝室の Der 1 量は減少しないことが明らかとなった。研究 3・当研究に参加している成人喘息患者さんの多くは環境整備の重要性を十分理解している症例が多いことが明らかとなったが、思うように整備が継続できない症例も多く、特に成人の場合には、仕事や家族の事など社会的要因を優先するため環境整備の継続が難しいことが明らかになった。研究 4・介入 3 ヶ月後の個人曝露として皮膚、寝具と寝室 Der1 量はいずれも有意に減少した。介入 15 ヶ月後に臨床症状が悪化しない症例では寝具 Der 1 量および寝室 Der 1 量の減少が介入 3 ヶ月後以降も持続したが、介入 15 ヶ月後に臨床症状が悪化した症例では寝室 Der 1 量が介入 3 ヶ月後よりも増加した。また寝具 Der 1 量が減少し、かつ維持できた軽症・中等症喘息症例では ICS を減量・中止が可能であった。以上の結果から、成人アトピー型喘息においても環境調整・整備介入により Der 1 曝露量が減少し、継続することで臨床症状が改善し、Der 1 量の減少が維持できた症例では ICS の減量も可能であることが明らかとなり、ダニアレルゲンのモニタリングが喘息管理に有用であることが示

された。しかし、環境整備は防ダニシーツ使用のみではなく、寝室全体の環境整備が必要であること、成人では環境整備に対するモチベーション維持が難しいこと、生活形態の多様性から環境整備の継続が難しい症例が存在することも明らかとなった。

A. 研究目的

近年の喘息研究の進歩に伴い、ICS(inhaled corticosteroid)が抗炎症薬の第一選択薬であるという認識は一般的になり、ICS治療が普及するにつれ成人喘息の治療・管理が比較的容易になった。しかし、成人アトピー型喘息の原因抗原の多くはダニアレルゲンであり、喘息の治療・管理は薬物治療だけではなく、環境中アレルゲンの回避も重要である。これまでに我々は早期治療介入のための指針の策定を目的とするとともに、薬物治療介入を前提とした上での環境調整・整備の指標として、環境中アレルゲンの曝露量をモニタリングする方法を検討している。従来の掃除機法が必ずしも曝露量を反映しているとは限らず、空気中や皮膚表面のアレルゲン量を測定するためには Sandwich ELISA の高感度化が必要である。我々は従来の ELISA 法において二次抗体をマウスモノクローナル抗体からウサギポリクローナル抗体に変更、さらに比色法を蛍光法に変更することでダニアレルゲン (Der 1) 量を 1pg/ml まで測定することが可能な高感度蛍光 ELISA 法を確立することができた。

ダニアレルゲン感作喘息、特に小児では環境中アレルゲンの回避が喘息症状、投薬内容、予後を改善させるという報告があるが成人では十分に検証された報告は少ない。また成人では掃除機法により室内塵を定量したものが多く、皮膚や寝具などの抗原の個人曝露量と対比させた研究は少ないため、環境中アレルゲンの回避が成人喘息の臨床症状や予後を改善させるかどうかについては明確にはされていない。我々は高感度蛍光 ELISA 法を応用して、成人喘息患者を対象とし寝室や寝具の環境中アレルゲン曝露量を定量した結果、寝室内、寝具および皮膚の Der 1 個人曝露量は秋に高く、冬に低いこと、喘息重症度や肺機能(PEF 週内変動)と関連することを明らかにした。また昨年度の研究では①ダニアレルゲン感作成人喘息 25 症例を対象とし無作為に

介入群、非介入群に分類し、介入群は超極細繊維敷フトン・枕カバー (マイクロガード®) を使用し、室内環境整備指導を行い、非介入群はこれらの環境整備、指導を行わず、自然経過を追跡した。翌年の 2010 年 8-10 月の同一時期 (2009 年度測定時期と 1 ヶ月以内) に同様に検体を採取し、抗原曝露量と臨床所見の変化を比較した結果、介入群では寝具、寝室(床) の Der 1 量は有意に減少し、臨床症状点数が有意に減少し、最低%PEF 値が有意に増加した。一方で非介入群は抗原曝露量、臨床所見とも変化しなかった。また冬季の寝室の温度、湿度と Der 1 量との関係を調査し、冬季の寝室の温度と湿度は負の相関を示すこと、ダニが成育できないと言われている湿度 50%未満の寝室では 50%以上の寝室と比較して使用している寝具、皮膚の Der 1 量が有意に低値であること、湿気対策に関する環境整備点数は寝室の湿度と有意な負の相関を認め、湿気対策を行うことで寝室湿度を低下させることができ、寝具 Der 1 量を低下させることが可能であることが明らかとなった。さらに合計 32 項目 (64 点満点) の環境整備チェックリストを用いて、環境整備指導と Der 1 量との関係について検討、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証した結果、環境整備点数(合計)は 1 年後の皮膚 Der 1 量と負の相関を示し、特にダニの発生源を減らすことに関する整備点数が高い症例ほど、皮膚、寝具、寝室の Der 1 量が有意に低いことが明らかとなった。このように環境整備を行うことで、Der 1 量が減少し臨床症状が改善することが明らかになったが、長期的な環境整備の効果が可能かどうかや環境整備に対する患者モチベーションが変化しうるのかについては明らかではない。そこで本年度の研究は (1) 新規症例を対象とした無作為環境調整・整備介入試験の再現性の確認、(2) 有効かつ具体性が高い環境整備項目の検証、(3) 環境中ダニアレルゲン回避に関する

る環境整備に対する患者意識調査の解析、(4)環境整備指導を実施した症例の長期継続効果の検証を行った。

B. 研究方法

研究1・新規症例を対象とした無作為環境調整・整備介入試験の再現性の確認：新規にエントリーした成人アトピー型喘息患者 46 症例を対象とし、2010年8-10月に寝具表面、皮膚表面アレルゲンはテープ法を用いて、また寝室内のアレルゲンは床面や寝具から空气中に一度浮遊したアレルゲン粒子を堆積塵として採集する方法：シャーレ法 (Petri dish 法) を用いて採取した。テープ法では起床時の頸部左右の皮膚および寝具表面 2箇所にてガダーム TM を貼付し、BSA/PBST、室温、16時間で抽出し、シャーレ法では寝室の床面および床面から高さ約 1m にシャーレを 2週間静置し、BSA/PBST、室温、2時間で抽出し、それぞれ高感度蛍光 ELISA 法でダニアレルゲン (Der 1) 量を測定した。46 症例は寝具 Der 1 量の多い順に並べ奇数番号症例を介入群に、偶数番号症例を非介入群に分類し、介入群は防ダニシーツ・カバー (超極細繊維敷フトン・掛けフトン・枕カバー：マイクロガード®) を使用し、湿気対策、ダニの発生源を減らす、寝具全般の管理、効率よく合理的な掃除法など、合計 32 項目の室内環境整備指導 [各々の項目について、はい：2点、いいえ：0点、どちらともいえない：1点、合計 64 点満点で評価 (表 1・環境整備チェックリスト)] を行った。非介入群はこれらの環境整備、指導を行わず、自然経過を追跡した。翌年の 2011年8-10月の同一時期 (2010年度測定時期と 1ヶ月以内) に同様に検体を採取した。非介入群は 2012年3-4月に環境整備チェックリストを用いて未指導状態で各自の整備状況を調査した。臨床所見の評価としてシャーレ設置期間中の PEF 測定値の予測値に対する %PEF 値測定、週内変動を解析、オフライン法を用いて呼気 NO の測定を行った。臨床症状の定義については喘鳴、咳嗽、喀痰、発作性呼吸困難が減少、SABA 使用頻度が減少、予定外受診の減少など 1つ以上が陽性である、また無症状で変化がない症例を

改善群、上記の臨床症状が増悪、SABA の使用頻度が増加、予定外受診の増加などの所見が一つ以上陽性、または臨床症状が持続し変化が内場合は不変・悪化群と定義した。以上の評価項目と抗原暴露量の変化と比較検討した。

研究2・有効かつ具体性が高い環境整備項目の検証：2010年8-10月に皮膚、寝具、寝室の Der 1 量を測定し得た 60 症例を対象とし、寝具 Der 1 量の多い順に並べ奇数番号症例を介入群に、偶数番号症例を非介入群に分類し、介入群は防ダニシーツ・カバーを使用、2011年2月に研究1で用いた室内環境整備指導を個人面談で行い、2011年6月に文書 (郵送) による環境整備指導を行った。2011年8-10月の同一時期に検体採取時に再度面談による環境整備指導を行い、環境整備点数と Der 1 量の変化について解析した。

研究3・環境中ダニアレルゲン回避に関する環境整備に対する患者意識調査の解析：防ダニシーツ・カバーを使用し環境整備介入を 1年以上継続している 35 例を対象とし 2011年春季に面談による 32 項目の環境整備指導と患者意識調査を実施した。モチベーションを持続するため 3ヶ月毎 (雨季、秋季) に郵送や面談形式により同調査を実施し、環境整備点数や Der 1 量の変化との関係を解析した。環境整備指導の効果は「環境整備チェックリスト」(表 1) を用いて問診を行いその結果を点数化して評価した。また同時に患者意識調査アンケート (表 2) を行った。

研究4・環境整備指導を実施した症例の長期継続効果の検証：2008年症例当院通院中のダニアレルゲンに感作された成人喘息患者で寝具表面の Der 1 量を測定し得た 32 名のうち 50ng/m² 以上の高濃度ダニ抗原に曝露されていた 18 症例を対象とし防ダニシーツ・カバーを使用、個人面談による環境整備指導を実施し、かつ無症状安定例では喘息治療薬 (ICS) を減量あるいは中止する介入を行った。介入 3ヶ月後 (2009年10月)、15ヶ月後 (2010年10月) に個人曝露量として研究1と同様に皮膚、寝具、寝室から試料を採取し Der 1 量を測定した。臨床症状のうち PEF 15%以上の低下、自覚症状 (咳嗽、喘鳴、発作性呼

吸困難)が週1回以上ある症例を不安定群、発作頻度の減少、自覚症状の改善、PEF 10%以上の増加した症例を安定群と定義した。介入前後のDer 1量の変化と臨床所見との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮—以上の研究はヘルシンキ宣言遵守して遂行し、研究対象者に対する不利益、危険性を排除し、同意を得た。また当院の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

研究1・①調査時年齢は介入群(N=24):平均45.9±14.2歳、非介入群(N=22):平均48.9±13.7歳、介入群:男性9症例、女性15症例、非介入群:男性7症例、女性15症例であった。喘息の発症年齢は介入群:平均32.1±17.5歳、非介入群:平均34.6±16.5歳と有意差を認めなかった。喘息重症度はアレルギー疾患診断・治療ガイドライン2010の治療Stepに基づいて行い、Step1/2/3/4が介入群で2/10/8/4、非介入群で4/5/5/8と有意差は認めなかった。また血清総IgE値、ダニ特異的IgE値、末梢血好酸球数は喘息初診時、調査時ともに介入群、非介入群で有意差を認めなかった。②2011年測定/2010年測定寝具Der 1量の比が<1を減少例と定義すると、介入群の66.7%、非介入群の63.6%が寝具Der 1量が減少しており有意差を認めなかった(図1)。③寝具への掃除機掛け頻度を調査した結果、介入群では週1回が17%、月1回が28%、非介入群では週1回が18%、月1回が27%と同程度の頻度で寝具の掃除機掛けを行っており(図2)、介入群は寝具への掃除機掛けをするように指導しているにもかかわらず半数以上実施していなかった事が明らかとなった。④皮膚、寝具、寝室のDer 1量は介入群、非介入群ともに2010年と2011年の間で有意な変化を認めなかった。⑤臨床症状改善群(N=27)は不変・悪化群(N=19)と比較して寝具のDer 1量が有意に減少した(p<0.01)。一方で不変・悪化群では寝室のDer 1量が有意に増加した(p=0.02)(図3)。⑥臨床症状改善群では1年後のシャーレ設置期間の最低%PEF値が有意に改善(p<0.01)

した。またPEF値の週内変動は改善群で有意に低下し(p<0.01)、不変・悪化群で有意に増加した(p<0.01)(図4)。⑦1年後の呼気NO値は改善群、不変・悪化群で有意な変化を認めなかった。

研究2・①60症例で研究を開始したが途中脱落した症例があり、3回の環境整備指導を受け、2011年8-10月の検体採取ができた介入群23症例、非介入群22症例を解析の対象とした。②2011年測定/2010年測定Der 1量の比が<1を減少群、≥1を増加群と定義すると環境整備チェックリストの「発生源を減らす」、「寝具全般、敷布団の整備」では減少群・増加群ともに環境整備点数は増加していたが、「寝具全般、敷布団の整備」では減少群でより有意に整備点数が増加した(p<0.01)。「効果的な掃除」に関しては減少群でのみ整備点数が有意に増加した(p<0.01)(図5)。③環境整備チェックリストから寝具Der 1量の減少群と増加群が実施していた項目を比較すると、減少群では特に寝具の掃除機掛け、水拭きをしている症例が多かった(図6)。④皮膚、寝具、寝室(100cm、床)でDer 1量が減少した症例が多く実施していた環境整備項目は寝具の掃除機掛け、水拭きが多かった(表3)。⑤防ダニシート・カバー使用症例において寝具への掃除機掛けを行っているか否かについて皮膚、寝具、寝室(100cm、床)でDer 1量が減少したかについて解析すると防ダニシートをしても寝具の掃除機掛けを行わないと寝具、寝室のDer 1量は減少しないことが明らかとなった(図7)。⑥寝具の掃除機掛けを行っている症例は同時に水拭き、乾拭きを含めた拭き掃除を行っている症例が多いことが明らかとなった(図8)。

研究3・①患者意識調査では2011年春季面談時には「環境整備指導が役に立っている」と回答した症例は100%であったが雨季72%、秋季68%と時間がたつにつれ減少した。また「環境整備指導を時々受けたい」「電話や文書による指導をしてほしい」「直接口頭で指導してほしい」のいずれかを希望した症例は春季82.9%、雨季40.0%、秋季40.0%へと減少した(表4)。一方で「なかなか思うように実地できない」と回答した症例は春季37.1%、雨

季 48.0%、秋季 48.0%と半数近くの症例に存在した。②春季の面談時に「なかなか思うように実施できない」と回答した症例についてさらに検討した結果、「発生源を減らす」項目の点数が有意に低く、環境整備チェックリストの中で実施できない項目数が有意に多かった(図9)。③また秋季の寝具(敷布団、掛布団)、寝室(100cm、床)のDer 1量が有意に高値であった(図10)。④その理由を解析すると「仕事が忙しい」「家族の介護がある」「体調が悪い」などの理由が多かった。一方で環境整備が大変だが継続している理由として「発作が起きなくなった」と回答している症例があり、環境整備により直接臨床症状の改善した実感が得られた症例はその後環境整備の継続が可能であることが明らかとなった(表5)。以上の結果から当研究に参加している成人喘息患者さんの多くは環境整備の重要性を十分理解している症例が多いことが明らかとなったが、思うように整備が継続できない症例も多く、特に成人の場合には、仕事や家族の事など社会的要因を優先するため環境整備の継続が難しい事が明らかになった。

研究4・①18症例の調査時年齢は平均50.7±13.4歳(25-70歳)、男性6症例、女性12症例であった。喘息の発症年齢は平均20.1±20.8歳(0.5-61歳)、罹病期間は平均30.5±15.4年(1-54年)であった。喘息重症度はStep1/2/3/4で0/4/7/7であった。ダニ特異的IgE RASTはscore2/3/4/5/6で1/6/7/3/1であった。ICS量の介入は同量を継続が2症例、半量に減量が12症例、中止が4症例であった。介入15ヵ月後の臨床症状安定群12症例と不安定群6症例の背景因子については年齢、性差、喘息発症年齢、罹病期間、喘息重症度、ICS使用量、ダニ特異的IgE RAST、呼気NO値などいずれも有意差を認めなかった。

②介入前、介入3、15ヵ月後の臨床症状と寝具Der 1量を比較すると安定群では介入3ヵ月後に寝具Der 1量が有意に減少し(p<0.01)、15ヵ月後も有意に低下(p<0.01)しており、減少状態が維持できていた。一方で不安定群では介入3ヵ月後に寝具Der 1量は有意に減少し(p<0.01)たが15ヵ月後には介入前と有意差がなくなっていた(図11)。また寝室

Der 1量は臨床症状安定群では介入3ヵ月後の減少が15ヵ月後も維持できていたが、不安定群では介入15ヵ月後が介入3ヵ月後より有意に増加し、介入前と差がなくなっていた(p<0.01)(図12)。③寝具Der 1量を50ng/m²未満と以上に分けると介入3ヵ月後のDer 1量は安定群、不安定群の2群間で有意差は認めないが、介入15ヵ月後のDer 1量は不安定群の全例がDer 1量≥50ng/m²と有意に多かった(p<0.05)(図13)。介入15ヵ月後の平均値である227ng/m²/weekを基準にして同様に寝室Der 1量を227ng/m²/week未満と以上に分けると、介入15ヵ月後の不安定群では全例がDer 1量227ng/m²/week以上であった(p<0.05)(図14)。以上の結果から介入15ヵ月後の臨床症状は介入3ヵ月後のDer 1量では予測ができないことを示している。④ICS量が15ヵ月間減量、中止ができた症例は減量前のICS量が200-800μg/日(CFC-BDP換算)と全例が喘息重症度中等症以下であった。この結果から抗原回避によりICS減量が可能である症例は喘息重症度が中等症以下の症例が多いことが明らかとなった(図15)。

D. 考察

今回、アトピーのパターンによって分類した4群において年齢、呼吸機能やIgE反応性が有意に異なっており、それぞれの群が異なった分子病態を背景にしたPhenotypeと考えることができる。これまでに複数の検討で喘息との強い関連が報告されているTSLP遺伝子は、喘息全体とは有意に関連したが、アトピーのパターンによって分類されたPhenotypeの違いには明らかな遺伝的影響を与えていなかった。

E. 結論

総IgE高値、ダニなどの室内アレルゲンへの強い感作を特徴とする喘息Phenotypeが存在し、喘息の重症化と関連する可能性がある。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)齋藤明美、釣木澤尚実、押方智也子、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男. 日本における空气中ダニアレルゲン測定法としてのシャーレ法の評価. アレルギー 2012;61:1657-64
- 2)Tsurikisawa N, Oshikata C, Tsuburai T, Mitsui C, Tanimoto H, Takahashi K, Sekiya K, Nakazawa T, Minoguchi K, Otomo M, Maeda Y, Saito H, Akiyama K. Markers for Step-down of Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthmatics. Allergol Int 2012; 61: 419-429
- 3)Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. High-dose intravenous immunoglobulin treatment increases regulatory T cells in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. J Rheumatol 2012; 39: 1019- 25
- 4)押方智也子、釣木澤尚実、他. 多発嚢胞性陰影を呈した human T-cell leukemia virus I 関連気管支肺胞症/細気管支肺胞異常症の 1 剖検例. 日本呼吸器学会誌 2012; 1: 78-82
- 5)Oshikata C, Tsurikisawa N, Takigawa M, Omori T, Sugano S, Tsuburai T, Mitomi H, Takemura T, Akiyama K. An adult patient with Henoch-Schönlein purpura and non-occlusive mesenteric ischemia. BMC Res Notes. 2013; 23(6): 26

2.学会発表

- 1)齋藤明美、釣木澤尚実、押方智也子、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男. アトピー型成人喘息における環境中ダニアレルゲン回避の意義 1 基礎. 第 52 回日本呼吸器学会総会 2012.4. 神戸
- 2)押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男. アトピー型成人

喘息における環境中ダニアレルゲン回避の意義 2 臨床. 第 52 回日本呼吸器学会総会 2012.4. 神戸

- 3)押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男. ダニ感作成人喘息患者における環境中ダニアレルゲン回避に関する環境整備 1 継続効果. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 4)齋藤明美、釣木澤尚実、押方智也子、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男. ダニ感作成人喘息患者における環境中ダニアレルゲン回避に関する環境整備 2 患者意識調査. 第 52 回日本呼吸器学会総会 2012.4. 神戸
- 5)押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男. 室内環境整備による環境中ダニアレルゲン回避は成人喘息患者の臨床症状を改善する 1 臨床. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪
- 6) 齋藤明美、釣木澤尚実、押方智也子、福富友馬、安枝 浩、秋山一男. 室内環境整備による環境中ダニアレルゲン回避は成人喘息患者の臨床症状を改善する 2 基礎. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪
- 7)押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男. 冬季の環境中ダニアレルゲン量増加はアトピー型成人気管支喘息の冬季の臨床症状悪化と関連する. 第 43 回日本職業・環境アレルギー学会. 2012.6 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
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

表1・環境整備チェックリスト

| 寝室・寝具の環境整備 チェックリスト | | 寝室・寝具の環境整備 チェックリスト | |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 1 | 窓を数回開けて換気している | 20-1 | 和式布団カバーは寝室以外ではずしている |
| 2 | 寝室では開放型暖房機器を使用していない | 21-1 | 時々天日干しして、叩いている |
| 3 | 押し入れやクローゼットの中に隙間がある | 22-1 | 天日干しした後、寝具に掃除機をかけている |
| 4 | 押し入れやクローゼットの中に除湿剤を使用している | 20-2 | マットレスをたてかけて風通しをしている |
| 5 | 植物や水槽、洗濯物、加湿器など水分の発生するものはない | 21-2 | マットレスの裏表に掃除機をかけている |
| 6 | 高密度繊維でできた布団カバーで寝具をつつんでいる | 22-2 | ベッドパッドは2~3ヶ月に一度丸洗いしている |
| 7 | 床はフローリングである | 23 | 窓を開放して掃除している |
| 8 | カーペットやジュウタンは使用していない | 24 | 週に1回以上、掃除をしている |
| 9 | 布製のソファは置いてない | 25 | 高いところから順番に水拭きをしている |
| 10 | クッションやぬいぐるみは置いてない | 26 | 掃除機をかける前に床の拭き掃除をしている |
| 11 | 家具は作りつけである | 27 | 床を化学雑巾やモップなどで乾拭きしている |
| 12 | 布団の上げ下げやベッドメイキング時に窓を開放している | 28 | 床を水拭きをしている |
| 13 | 月に1~2回、カバーやシーツの洗濯をしている | 29 | 家具や装飾品を移動して掃除している |
| 14 | 毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている | 30 | 寝室の掃除に5分以上かけている |
| 15 | 週に1回以上、寝具に直接掃除機をかけている | 31 | カーテンや壁にも月に2~3回掃除機をかけている |
| 16 | 寝具の裏表に掃除機をかけている | 32 | カーテンは年に2~3回丸洗いしている |
| 17 | 収納してあった寝具は丸洗いしてから使用している | 評価 | はい○：2点 |
| 18 | 収納してあった寝具は天日干ししてから使用している | | いいえ×：0点 |
| 19 | 収納してあった寝具は掃除機をかけてから使用している | | どちらとも言えない△：1点 |

表2・患者意識調査

ご感想をお聞かせ下さい（当てはまること全てに○印を付けて下さい）

環境整備指導は役に立っている
 環境整備は大変である
 環境整備はそれほど大変ではない
 環境整備はもうやめたい
 環境整備をきちんと実施している
 指導内容のできることだけは実施している
 なかなか思うように実施できない
 環境整備指導を時々受けたい
 環境整備指導は受けなくて良い
 電話や文書による指導をしてほしい
 直接口頭で指導してほしい

その他ご意見がございましたらご自由にお書き下さい

表3・Der 1量の減少していた症例が多く実施していた環境整備内容

| 具体的な整備内容 | Der 1量の測定場所 | | | |
|--------------------------------|-------------|-----|---------|-----|
| | 皮膚 | 敷布団 | 寝室100cm | 寝室床 |
| 布団の上げ下げやベッドメイキング時に窓を開放している | - | - | - | - |
| 月に1~2回, カバーやシーツの洗濯をしている | - | - | - | - |
| 寝具全般 毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている | - | - | - | - |
| 週に1回以上, 寝具に直接掃除機をかけている | ◎ | ◎ | ◎ | - |
| 寝具の裏表に掃除機をかけている | - | ○ | - | ○ |
| カバーは寝室以外ではずしている | - | - | ○ | ◎ |
| 時々天日干して、叩いている | - | - | - | - |
| 敷布団 天日干した後、寝具に掃除機をかけている | - | ○ | ○ | - |
| マットレスをたてかけて風通しをしている | ◎ | ◎ | - | - |
| マットレスの裏表に掃除機をかけている | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ |
| ベッドパッドは2~3ヶ月に一度丸洗いしている | ○ | - | - | - |
| 窓を開放して掃除している | - | - | - | - |
| 週に1回以上, 掃除をしている | - | - | - | - |
| 高いところから順番に水拭きをしている | - | ◎ | ○ | - |
| 掃除機をかける前に床の拭き掃除をしている | - | - | - | - |
| 効果的な掃除 床を化学雑巾やモップなどで乾拭きしている | ○ | - | - | - |
| 床を水拭きをしている | - | ◎ | ○ | - |
| 家具や装飾品を移動して掃除している | ○ | ◎ | ○ | - |
| 寝室の掃除に5分以上かけている | - | - | - | - |
| カーテンや壁にも月に2~3回掃除機をかけている | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ |
| カーテンは年に2~3回丸洗いしている | ○ | - | - | ◎ |

◎ Der 1量の減少した症例だけが実施していた整備内容

○ Der 1量の減少した症例が増加症例よりも多く(2倍以上)実施していた整備内容

表4・患者意識調査の結果

| | 春季面談時 | 雨季 | 秋季試料採取時 |
|---------------------|----------|----------|----------|
| | n | 35 | 25 |
| 1 役に立っている | 35(100) | 18(72.0) | 17(68.0) |
| 2 大変である | 22(62.9) | 14(56.0) | 15(60.0) |
| 3 それほど大変ではない | 11(31.4) | 4(16.0) | 4(16.0) |
| 4 もうやめたい | 3(8.6) | 1(4.0) | 1(4.0) |
| 5 きちんと実施している | 3(8.6) | 3(12.0) | 3(12.0) |
| 6 できることだけは実施している | 23(65.7) | 16(64.0) | 19(76.0) |
| 7 なかなか思うように実施できない | 13(37.1) | 12(48.0) | 12(48.0) |
| 8 指導を時々受けたい | 25(71.4) | 10(40.0) | 10(40.0) |
| 9 指導は受けなくてよい | 0(0.0) | 1(4.0) | 2(8.0) |
| 10 電話や文書による指導をして欲しい | 6(17.1) | 2(8.0) | 2(8.0) |
| 11 直接口頭で指導してほしい | 21(60.0) | 6(24.0) | 3(12.0) |
| 8,10,11 いずれか | 29(82.9) | 10(40.0) | 10(40.0) |

春季面談時には全例が「環境整備指導は役に立っている」と回答したが、22例(63%)は「大変である」と回答した。また29例(83%)が「指導を受けたい」と回答した。春季面談時以降10例がドロップアウトした。

表 5・環境整備の継続が難しい理由

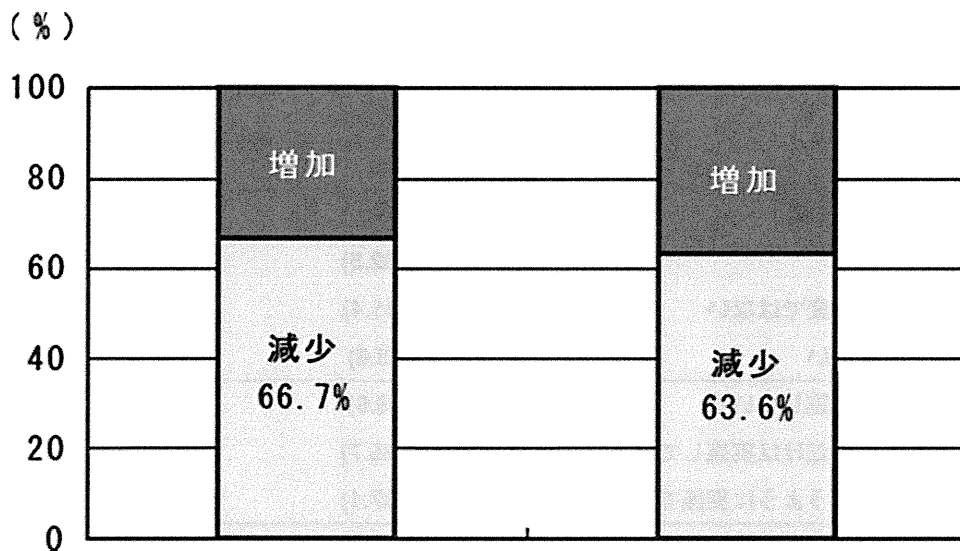
「なかなか思うように実施できない」理由

- ・ 仕事が忙しい
- ・ 家族の介護がある
- ・ 体調が悪い（腰痛，手のしびれ）
- ・ 花粉症があるので窓はほとんど開けない
- ・ 築年数が長い
- ・ 子供の世話が優先となる
- ・ 家族が掃除をしている
- ・ 寝室を共有している

「大変」だが継続している理由

- ・ 役に立っている
- ・ 必要だと思う
- ・ また苦しい思いをしたくない
- ・ 発作が起きなくなった
- ・ 子供もアレルギーがある
- ・ 自分のためだから

仕事や家族のことなど社会的要因を優先するため環境整備がなかなか思うようにできないが、必要性を感じており大変だが継続していることが解った。



介入群、非介入群のいずれも半数以上で寝具 Der 1 量が減少した。

図 1・寝具 Der 1 量減少例の比率