

- Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012; 44(11): 1222-6
- 9)Fujita J, Kawaguchi M, Kokubu F, Ohara G, Ota K, Huang SK, Morishima Y, Ishii Y, Satoh H, Sakamoto T, Hizawa N. Interleukin-33 induces interleukin-17F in bronchial epithelial cells. *Allergy* 2012; 67(6): 744-50
- 10)Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M. The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy.* 2012; 67(5):653-60
- 11)Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Hizawa N. The opposite effect of the CCL5 gene on asthma and baseline FEV(1) in nonasthmatic healthy adults. *Allergol Int.* 2012; 61(1): 177-8
- 12)Hirai Y, Iyoda M, Shibata T, Kuno Y, Kawaguchi M, Hizawa N, Matsumoto K, Wada Y, Kokubu F, Akizawa T. IL-17A stimulates granulocyte colony-stimulating factor production via ERK1/2 but not p38 or JNK in human renal proximal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302(2): F244-50
- 13)Hattori T, Konno S, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Shigehara K, Shijubo N, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M. Total serum IgE levels and atopic status in patients with sarcoidosis. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(1): 90-4
- 2.学会発表
- 1)檜澤伸之. 遺伝的要因から見た喘息と COPD の分子病態. 第 52 回日本呼吸器学会総会 2012.4. 神戸
- 2)檜澤伸之. 気管支喘息の多様性. 成人喘息病態の多様性. 第 52 回日本呼吸器学会総会 2012.4. 神戸
- 3)檜澤伸之, 阿野哲士, 森島祐子. ステロイドの作用機序と治療抵抗性のメカニズム. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 4)檜澤伸之. アレルギー疾患の遺伝子解析—その臨床的意義を考える—. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 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予防・治療研究事業）
分担研究報告書

乳幼児喘息の病態解明と治療法の確立に関する研究

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
	加藤善一郎	岐阜大学医学部附属病院小児科	准教授
	寺本貴英	岐阜大学医学部附属病院小児科	臨床准教授
	大西秀典	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学	兼任講師
	川本典生	岐阜大学医学部附属病院小児科	助教
	金子英雄	国立病院機構長良医療センター臨床研究部	部長
	後藤加寿美	揖斐厚生病院	小児科
	篠田紳司	郡上市民病院	副院長
	鹿野博明	大垣市民病院	小児科
	福富 悌	福富医院	院長

研究要旨

乳幼児喘息の病因病態の解明、乳幼児喘息早期診断のための質問票の作成、および乳幼児喘息の治療法の確立を目的とする。

平成 24 年度では、(1) 乳児喘息と遺伝子関連の検討 (2) JPGL2012 での乳児喘息の診断を基盤にして、明らかな呼吸性喘鳴 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された。(3) 乳幼児喘息の治療を目指して、抗炎症薬に加えて Th1/Th2 バランスを是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬を使用するプロトコールを作成して、検討を開始した。さらに、ロイコトリエン受容体拮抗薬の治療への効果についても検討をすすめている。

A. 研究目的

乳幼児喘息の病因病態の解明、乳幼児喘息早期診断のための質問票の作成、および乳幼児喘息の治療法の確立を目的とする。

B. 研究方法

(1) 乳幼児喘息の関連遺伝子を、特に自然免疫系などに焦点を当て解明する。

(2) 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) を基盤にして作成する。

(3) 乳幼児喘息の治療を目指した治療法の確立につき試案を作成し、すすめる。

(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、同意を得て、十分に個人情報保護などに配慮して行った。

C. 研究結果

(1) 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中である。現在のところ喘息と E132K、E190D が関連している可能性が示された (図 1)。

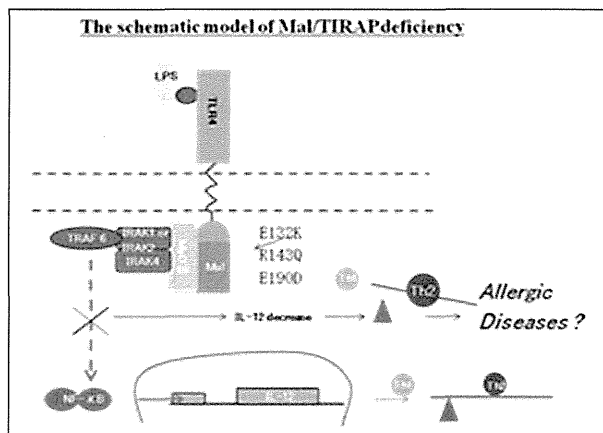


図 1 Mal 遺伝子と多型

(2) JPGL2012 での乳児喘息の診断に使用される“明らかな呼気性喘鳴 3 回(あるいは 2 回)エピソード”を基盤にして検討した。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あり、さらに遺伝子関連の可能性についても検討中である (表 1)。

表 1

乳幼児喘息診断のための質問表の作成 JPGL2012 を基準にして	
1. かぜをひいてゼイゼイとした呼吸音があったこと	
2. 運動したり、あばれたりして ゼイゼイとした呼吸音があったこと	
3. 胸がゼイゼイとかヒューヒューして 急に息が苦しくなる発作をおこしたこと 以上、回数は問わない	
4. 本人のアレルギー歴 (BA AD FA)	
5. 家族のアレルギー歴 (父母同胞祖父母) 以上、医師診断が望ましい	
6. 医師診断で喘息、喘息疑い)	

(3) 乳幼児喘息の治療を目指して、抗炎症薬 (吸入ステロイド等)に加えて Th1/Th2 バランスを是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬を使用するプロトコルを作成して、検討を開始した (図 2)。

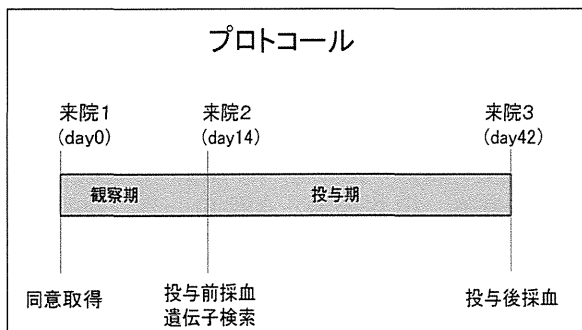


図 2

そのプロトコルは、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。パラメーターとしては、Th1/Th2, Treg (CD4, CD25, FoxP 陽性細胞), Th17, IgG4, IgE とする (表 2)。

表 2

対象および方法	
対象：気管支喘息として 1 か月以上 何らかの長期管理薬で治療されている児	
方法：	
来院 1 (day0)	◎説明文書による説明と同意書取得
	◎喘息日誌の交付
来院 2 (day14)	◎採血
	• Th1/Th2 Treg: CD4, CD25, foxP 陽性細胞 Th17 IgG4 IgE
	• 遺伝子検索 (LTC4S -444, IL-13 R110Q)
	◎IPD (6mg/kg/day 分 2) で 28 日分処方
来院 3 (day42)	◎採血
	• Th1/Th2 Treg: CD4, CD25, foxP 陽性細胞 Th17 IgG4 IgE
	◎喘息日誌の回収

また、薬剤反応性確認のため、喘息日誌の交付を行い、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する。倫理委員会の承認を得て、現在までに 10 例が開始されている。10 例の遺伝子型は表 3 の如くである。効果との関連も検討する。

表 3

対象および遺伝子多型				
Case	年齢	喘息以外のアレルギー疾患	LTC4S (-444)	IL-13 (R110Q)
1	3	AD, FA	AA	GG
2	5	AR (季節性), AD, FA	AA	GG
3	3	なし	AA	AG
4	5	なし	CC	GG
5	9	なし	AA	AG
6	10	AR (通年性)	AC	AG
7	7	なし	AA	GG
8	11	AR (通年性)	AC	AG
9	4	なし	AC	AA
10	5	AR (通年性)	AC	GG

D. 考察、E. 結論

連の検討(2) JPGL2012 での乳児喘息の診断を基盤にして、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しめされた。(3) 乳幼児喘息の治療を目指して、抗炎症薬に加えて Th1/Th2 バランスを是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬を使用するプロトコルを作成して、検討を開始した。

さらに、ロイコトリエン受容体拮抗薬の治

癒への効果についても検討をすすめている。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kawamoto N, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Funasaka T, Nakano H, Wong RW, Shirakawa M, Kondo N. TRAM is involved in IL-18 signaling and functions as a sorting adaptor for MyD88. PLoS One 7. 2012; e38423
- 2)Nada M, Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Kamatari YO, Tsutsumi N, Shirakawa M, Kondo N. Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling. Mol Immunol . 2012; 52: 108-116
- 3)Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, Kondo M, Kawamoto M, Matsui E, Teramoto T, Kasahara K, Bai C, Zhang G, Omoya K, Matsukuma E, Morimoto M, Suzuki H, Aoki Y, Kimura T, Nada M, Morita H, Tokumi T, Takemura M, Seishima M, Shiraki M, Iwasa S, Kondo N. Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012; 22: 116-125
- 4)Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin -associated periodic syndrome patients. J Clin Immunol. 2012; 32: 221-229
- 5)Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kubota K, Yamamoto T, Matsui E, Teramoto T, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Structural property of

soybean protein P34 and specific IgE response to recombinant P34 in patients with soybean allergy. Int J Mol Med. 2012; 29: 153-158

2.学会発表

- 1)近藤直実. アレルギー診療の連携 臨床各分野間の相互理解と現状 小児喘息から成人喘息治療への移行. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 2)松井永子, 木全かおり, 篠田紳司, 金子英雄, 加藤善一郎, 近藤直実. 気管支喘息のテーラーメイド的予知および予防指導の試み. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 3)川本典生, 深尾敏幸, 金子英雄, 川本美奈子, 松井永子, 平山耕一郎, 岩砂眞一, 近藤直実. 臍帯血を用いた出生コホート研究 3歳のアレルギー性鼻炎の発症に関わる因子の検討. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 4)近藤直実. 小児気管支喘息の寛解と治癒を獲得するために 新たな戦略. 第49回日本小児アレルギー学会. 2012.9. 大阪
- 5)川本典生, 山本崇裕, 大西秀典, 大塚博樹, 寺本貴英, 森本将敬, 伊藤裕子, 後藤加寿美, 臼井新治, 久保田一生, 加藤善一郎, 近藤直実: 末梢血のサイトカインプロファイルから見た高IgE症例のスクリーニングについての検討. 第49回日本小児アレルギー学会. 2012.9. 大阪
- 6)Kawamoto N, Ohnishi H, Kondo N, Strominger J. The Role of Myeloid Cells in the Generation of Regulatory T cells Induced by Amino Acid Copolymers. Asia Pacific Association of Pediatric Allergy. Respirology & Immunology . 2012.10. TAIWAN
- 7)Ohnishi H, Tsutsumi N, Yamamoto T, Tochio H, Kato Z, Kubota K, Shirakawa M, Kondo N. The Functional Assessments of Mutational Effect of

Human IRAK4 and MyD88 Gene Asia
Pacific Association of Pediatric Allergy.
Respirology & Immunology. 2012.10.
TAIWAN

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

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

日本における乳幼児喘鳴のフェノタイプに関する研究

分担研究者 下条直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 准教授
研究協力者 井上祐三朗 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 助教
佐藤泰憲 千葉大学医学部附属病院臨床試験部 講師
木村博一 国立感染症研究所・ウイルス学・生体防御学 室長

研究要旨

乳幼児喘鳴におけるフェノタイプを決定し、小児気管支喘息および成人喘息に進展する集団を同定する目的で研究を行い、以下の結果を得た。

1)乳幼児喘鳴のフェノタイプ調査

千葉大学医学部附属病院および研究協力施設を受診した、生後6か月から5才までの初回喘鳴を呈する児を対象としたコホート研究を開始した。23の研究協力施設（開業医）よりそれぞれ年間50名（合計1150名）の参加者を見込んでいる。

2)小児期発症気管支喘息のフェノタイプ調査

小児期発症気管支喘息患者141名において、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を行い、6個のクラスターを得た。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た。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ものの、気管支喘息の重症度は低かった。一方、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、%1秒量が低かった。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を検討する予定である。

A. 研究目的

気管支喘息の病態は慢性の気道炎症であり、成人や年長児においては、吸入ステロイドなどの抗炎症治療により疾患管理が良好となり入院患者数は減少している。しかしながら、乳幼児期における気管支喘息の入院患者数は横ばいであり改善を認めない。また一部の児は乳幼児早期から呼吸機能の低下を認め、長期予後不良な成人喘息の予備軍と考えられている。

近年、成人喘息においては、喘息の症状・重症度・悪化因子・薬剤に対する治療反応性・予後などには多様性があることが明らかとなっている。異なる表現型（フェノタイプ）の背景には、異なる病態がある可能性があり、そのような病態を反映したフェノタイプ（エンドタイプ）を明らかにしていくことで、より適切な治療介入が可能になると考えられて

いる。乳幼児喘息においては、これまで少数の因子によるフェノタイプの解析はなされているが、多数の因子によるフェノタイプの解析はあまり行われていない。

そこで本研究では、乳幼児期に初めて喘鳴を呈した乳幼児を、臨床症状や所見、感染因子、環境因子、アレルギー検査結果などの多数の因子によりクラスター解析し、乳幼児喘鳴の Phenotype を決定することを目的とする。

また、乳幼児喘鳴で認められたフェノタイプが、小児喘息および成人喘息で認められるフェノタイプとどのように関連するかは、長期予後を踏まえた介入を考える上で重要である。そこで本年度は、小児期発症喘息患者におけるフェノタイプの同定もおこなった。

B. 研究方法

1) 乳幼児喘鳴のフェノタイプ調査

対象は、千葉大学医学部附属病院および研究協力施設を受診した、生後6か月から5才までの初回喘鳴を呈する児とした。エントリー期間は2012年12月より2013年11月とし、23の研究協力施設（開業医）よりそれぞれ年間50名（合計1150名）の参加者を見込んでいる。

<エントリー時調査項目>

症状・身体所見

- 喘鳴の誘因
 - 感冒時のみ
(Episodic Viral Wheeze)
 - 感冒時以外も喘鳴を呈する
(Multiple-Trigger Wheeze)
- B2刺激薬への反応性
- 喘鳴の重症度
- 肥満度（出生児、3-4か月検診時、エントリー時）

既往歴・家族歴

- 周産期状況
- 栄養法
- 家族のアレルギー歴、本人のアレルギー疾患の有無

社会環境・生活環境・病原体の関与

- 保護者の学歴・収入
- 住居の広さ（居住者の密度）
- 交通量の多い道路からの距離
- アレルゲン（真菌、毛のあるペット、ゴキブリなど）への暴露
- 集団保育の有無
- 受動喫煙の有無
- 鼻汁ウイルス検査（RV, RSV, FluA・Bなど9種類）
- 鼻咽頭の常在菌

検査所見

- 血液（CRP, フェリチン, IgE, RAST, 血漿MicroRNAsなど）
- 尿（ロイコトリエンなど）

エントリー時に得られた結果を用いて、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。

（倫理面への配慮）

プライバシーの保護や試験の安全性について、千葉大学医学部倫理委員会の審査の上承認を得ている。

2) 小児期発症気管支喘息のフェノタイプ調査

千葉大学医学部附属病院、千葉県こども病院、国立病院機構下志津病院、東邦大学医療センター大森病院、さんむ医療センターの小児期発症気管支喘息患者141名（男性88名、女性53名、年齢6-25才）より同意を取得し、気管支喘息発症年齢、血清総IgE値、コナヒョウヒダニ特異的IgE値、スギ特異的IgE値を用いてWard法によるクラスター分析を行い、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た。

C. 研究結果

1) 乳幼児喘鳴のフェノタイプ調査

本年度は、上記研究計画の立案を行い、必要な倫理審査をおこなった。また、本研究の遂行には、臨床能力の高い研究協力施設（開業医）の協力が不可欠であり、研究計画の立案の段階から協力を依頼し、クラスター解析を行うために必要なサンプル数を得るための研究協力施設数を確保した。海外の同様の研究にはない新規の調査項目として、鼻汁ウイルスの解析があるが、研究協力者に国立感染研究所のウイルス専門家に参加してもらい、multiplex PCRによりインフルエンザA・B、RSV、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス、メタニューモウイルス、ボカウイルスなどのウイルスを評価する。

2) 小児期発症気管支喘息のフェノタイプ調査

表1に示すように6個のクラスターが得られた。

クラスター間では、これまで成人で報告されているような性別比や体格の差異は認めなかった。クラスター1~3はコナヒョウヒダニ特異的IgE値が高く、さらにクラスター3では統計学的に有意にアトピー性皮膚炎・アレルギー性鼻炎・食物アレルギーの合併が多かった。しかし、アトピー素因

が強いにも関わらず、クラスター2および3はクラスター4~6と比べて、むしろ有意に気管支喘息の重症度が低かった(図3)。一方、呼吸機能検査においては、クラスター6はクラスター1~3と比べて有意に%1秒量が低かった(図4)。

D. 考察

年長児発症でアトピー素因がそれほど強くない小児期発症気管支喘息の subgroup において、より治療介入が必要であることが示唆された。現在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を検討中である。

一方で、一般的にクラスター分析において、どのようなクラスターが形成されるかはクラスター生成法に依存するところが大きい。最長距離法などの他の分析法では、クラスター間の距離指標が異なるだけで得られるクラスターがまったく異なることから、今後の研究で得られるデータの特徴に合うクラスタリング手法の適切な選択が重要であることが示唆された。

E. 結論

日本での乳幼児の喘鳴のフェノタイプを明らかにするためのコホート研究を、千葉県内の実地医家の協力を得て行うシステムを構築した。初回喘鳴児を対象に2012年中に開始予定である。

G. 研究発表

- 1.論文発表
なし
- 2.学会発表
なし

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)

クラスター	コナヒョウヒダニ特異的 IgE	総 IgE	スギ特異的 IgE	発症年齢
1	High	Low~Medium	Low~Medium	ばらつきあり
2		Low~Medium	High	
3		High	Low~Medium	
4	Low~Medium	Low~Medium	Low~Medium	1才前後
5				3才前後
6				6才前後

図 1

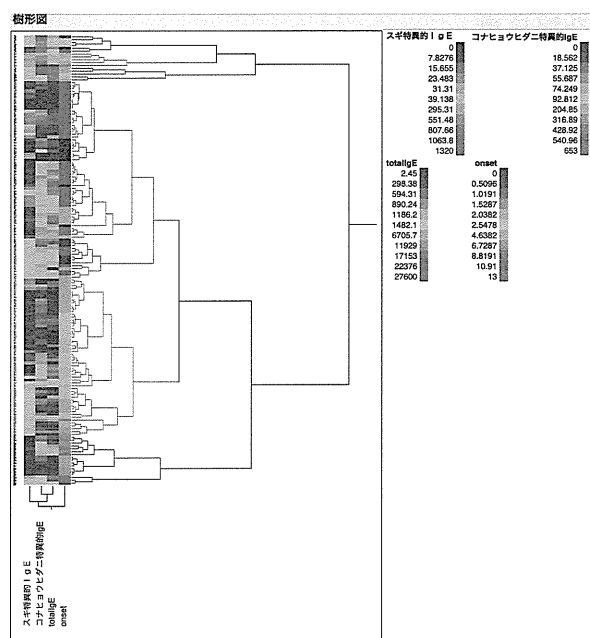


図 2

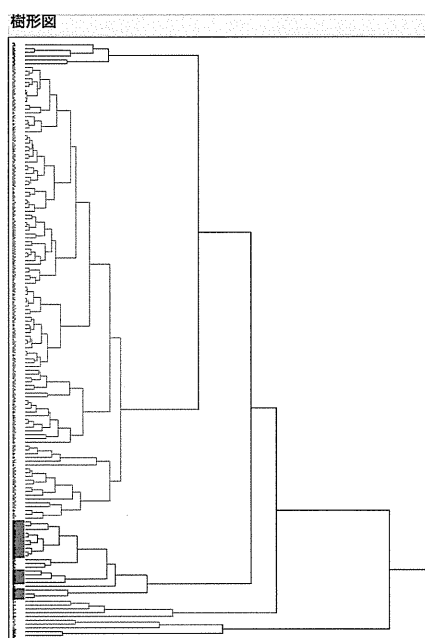


図 3

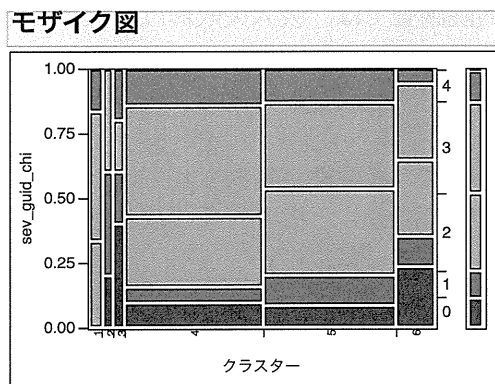
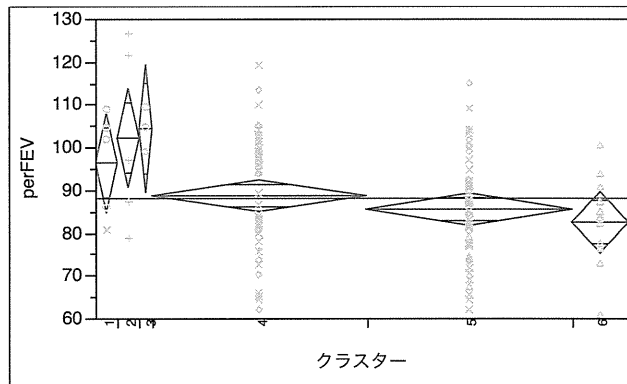


図 4



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

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-

研究分担者 長瀬洋之 帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科准教授
研究協力者 中瀬裕子 帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科大学院生
杉本直也 帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科大学院生
山口正雄 帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科教授

研究要旨

病薬連携による有効な吸入指導の確立を目的とし、薬局における吸入指導と、病院における吸入手技の実態を双方向から調査した。

帝京大学医学部附属病院および近傍薬局薬剤師 25 名を対象として、1) 吸入指導の頻度、対象、指導時間、2) デバイス別の指導困難感、3) 患者理解度の印象について、アンケート調査を行った。病院調査では、139 例、のべ 169 吸入薬を対象とし、吸入薬サンプルを用いて、1) 吸入手技、2) 息止めを検討し、3) うがい施行の有無を問診した。

薬剤師による吸入指導は、週 5 例以下が 68%、時間は 5 分以内が 76%を占めた。指導対象は新患・新規処方患者が 64%で、定期指導は 12%にとどまった。指導困難デバイスは、チオトロピウムレスピマット(56%)、フォルモテロール/ブデソニド合剤 (FBC: 24%)が挙げられた。高齢者の定期的指導の必要性を 36%が感じていた。病院調査では、吸入失敗群は有意に高齢であり、失敗率は、50 才代 14.8%, 60 才代 26.3%, 70 才代 32.8%, 80 才代 42.9%と線型に増加した。吸入成功率は、レスピマット製剤 63.6%、ハンディヘラー製剤 68.2%、FBC 65.2%、サルメテロール/フルチカゾン合剤 88.2%であった。

吸入成功率が 60%台であったデバイスは、薬局でも指導の必要性が指摘されていた。薬局での指導時間が限定されていたことから、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。

A. 研究目的

本研究班の研究目的は、喘息死をゼロに近づけ、喘息の予後を改善するための有効な対策を確立することである。喘息治療の有効性を高め、予後を改善するためには、正しい吸入手技の確立と、アドヒアランスの維持が必須であり、適切な吸入指導が不可欠である。吸入指導の病薬連携を行う地域が徐々に増えているが、実際の薬局指導の実態や、デバイスに関する横断的な調査は少ない。本分担研究では、いかなる指導体制が現実的に可能であるか、重点的な吸入指導の対象層は何か、を明らかにするために、デバイスと年齢に注目して薬局と病院の双方向から解析した。

B. 研究方法

1) 薬局調査：帝京大学医学部附属病院近

隣の薬局薬剤師 25 名に対し、自記式アンケートで吸入指導の頻度、対象、指導時間、およびデバイス別の指導困難感、患者理解度の印象を調査した。

2) 病院調査：帝京大学医学部附属病院外来通院中の患者 139 例における、のべ 169 件の吸入についてデバイスおよび年齢と、吸入成功率との関連を解析した。外来診療中に吸入薬トレーナー等を用いて、吸入操作を行ってもらい、(1) 吸入操作（手順、吸入流速）、(2) 息止め秒数を検討し、(3) うがい施行、(4) 薬局での指導状況を問診した。

（倫理面への配慮）調査は同意取得後に行い、調査結果は匿名化して検討した。

（倫理面への配慮）

調査は同意取得後に行い、調査結果は匿名化して検討した。

C. 研究結果

1) 薬局調査: 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90% (図1)、頻度は週5例以下が92% (図2)、対象は新規処方、処方変更時のみが70%を占めた (図3)。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 (図4)。

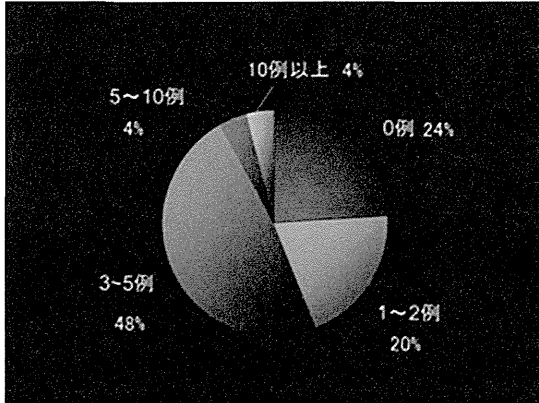


図1. 吸入指導頻度 (週あたり)

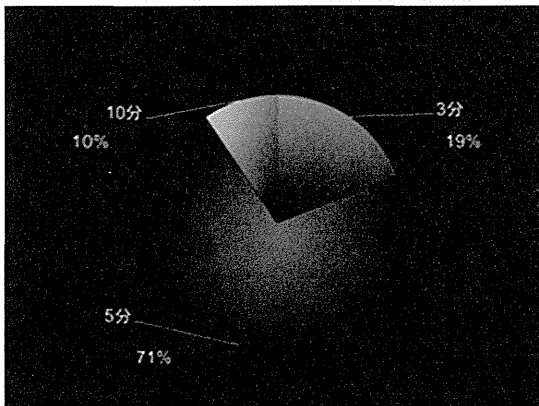


図2. 吸入指導時間

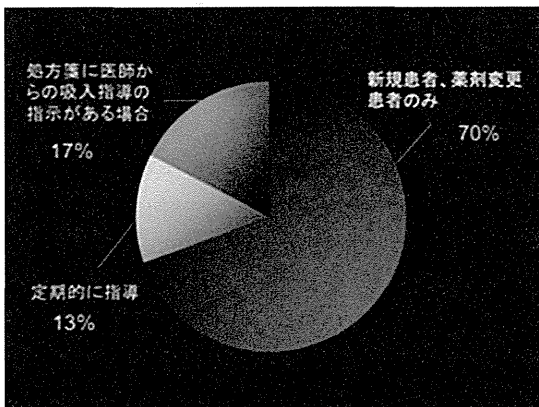


図3. 吸入指導の対象患者

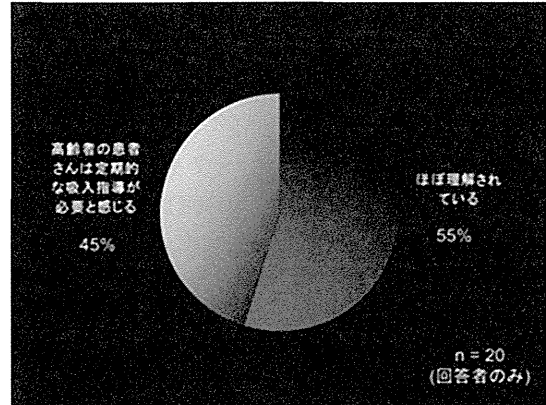


図4. 1回の吸入指導で患者理解が得られていると感じるか?

指導困難感のあるデバイスとして、ドライパウダー製剤では、フォルモテロール/ブデソニド (FBC:24%)、モメタゾン (16%) (図5)、COPD 治療薬のチオトロピウムでは、レスピマット (56%)、ハンディヘラー (12%)があげられた (図6)。

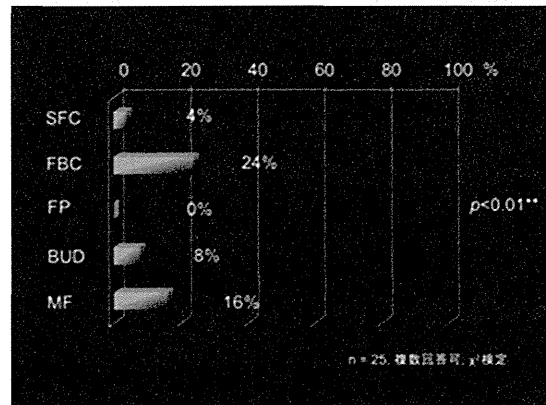


図5. 吸入指導困難感のあるデバイス (ドライパウダー製剤)

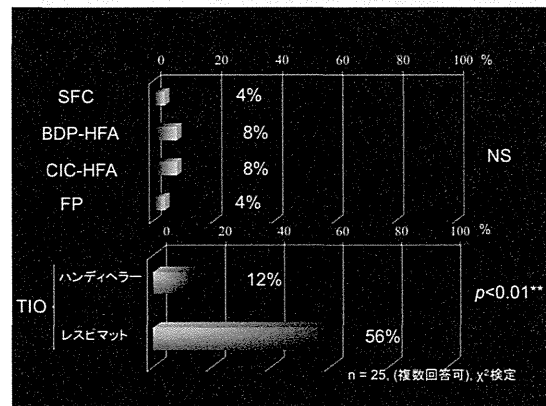


図6. 吸入指導困難感のあるデバイス (エアロゾル製剤、チオトロピウム)

2) 病院調査:

a) デバイス別の検討:

i) 使用年齢: チオトロピウム, ディスカス, タービュヘイラー順に高齢であった (図 7)。

ii) 吸入成功率: ドライパウダー: サルメテロール/フルチカゾン (SFC:88.2%), FBC (65.2%),チオトロピウム製剤 (レスピマツト (63.6%), ハンディヘイラー (68.2%))となっていた (図 8)。

iii) うがいは、吸入合剤で 90%程度施行されていた (図 9)。

b) 年齢の影響: 加齢に伴い、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。

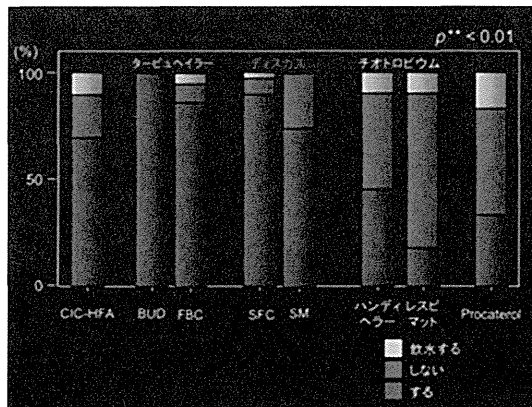


図 9. うがい施行率

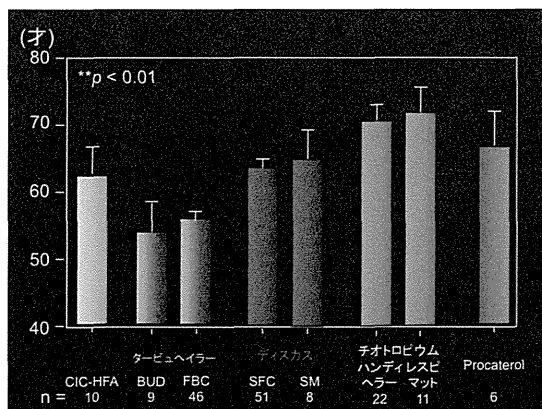


図 7. デバイス別使用年齢 (平均 ± 標準誤差)

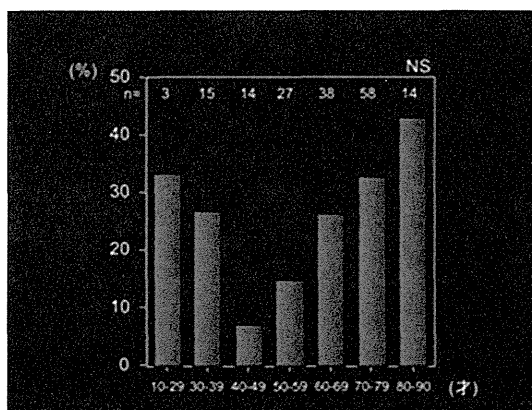


図 10. 年代別不成功率

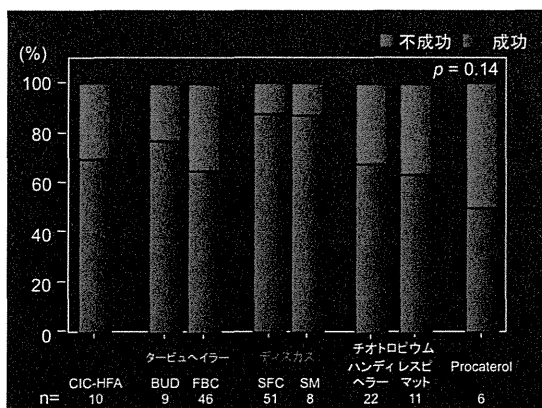


図 8. デバイス別吸入成功率

D. 考察

薬局調査で、薬剤師が吸入指導に費やしている時間・対象は限られていることが明らかとなった。日常業務の中で、効果的に吸入指導効果をあげるためには、重点的な指導対象の絞り込みが必要であることが示唆された。病院調査から、60 歳以上の高齢者において吸入成功率が低いことや、特定のデバイスの成功率が低いことが示され、重点的な指導対象とすべきであると考えられた。

薬局調査で指摘された、高齢者への定期的指導の必要性や、指導困難感の高いデバイスについて、病院調査で、加齢に伴う成功率の低下、薬局で指摘されたデバイスにおける吸入成功率の低さが示され、薬局側の懸念事項が裏付けられた。

E. 結論

近日は喘息死に占める高齢者の割合が高い。

本研究班でも、高齢者喘息の実態に関する調査が計画として提示されている。本分担研究から、重点的な吸入指導対象として60才代以上の高齢喘息患者が抽出され、定期的な吸入指導が望まれる。また、吸入手技が不安定な場合、成功率の高いデバイスの使用も対処法として有効な可能性がある。

G. 研究発表

2.学会発表

- 1)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、新井秀宜、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. 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 大阪

- 2)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、新井秀宜、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 (2) 病院側. 日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 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予防・治療研究事業）
分担研究報告書

喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究

研究分担者	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部門	講師
研究協力者	横江 琢也	昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門	講師
	橋本 直方	昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門	講師
	山本 眞弓	昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門	助教
	鈴木慎太郎	昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門	助教
	水間 紘子	昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門	大学院生

研究要旨

我々は平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金研究（大田班分担研究）にて、血清総 IgE 値が経年的に上昇する患者群では高い治療ステップを要し、（臨床症状のみによる）重症度が高く、経口ステロイド薬の頓用による使用頻度も高いことをレトロスペクティブ（後ろ向き）試験によって示した。本研究ではその結果の検証を目的にプロスペクティブ（前向き）試験を行った。対象は 135 名の喘息患者。患者登録後 1 年後に再度血液検査を行い、IgE および吸入抗原特異的 IgE の経時的変化を測定した。症状のみによる重症度別、（治療を踏まえた）重症度別では中等症・重症患者群の IgE が軽症群と比較し有意に上昇していた。また、治療ステップ別においては IgE は 1 年後にステップ 1 で低下し、ステップ 2,3 および 4 では上昇していたが、4 群間では統計学的有意差を得られなかった。重症度別の吸入抗原特異的 IgE に関しては、中等症・重症相当の患者群におけるアスペルギルス、カンジダ、ネコの特異的 IgE が軽症間欠型相当群と比較し有意に上昇していた。本調査によって、重症患者の血清 IgE 値は経時的に上昇する可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgE はアレルギー反応において重要な役割を果たすことが知られている。臨床においては、アトピー性皮膚炎の患者では、血清総 IgE 値（以下、総 IgE）が基準範囲上限の 100 倍以上に上昇していることも稀ではない。気管支喘息（以下、喘息）と IgE の関係は、小児領域において総 IgE 値と喘息の重症度が相関することが示されている¹。一方、成人喘息に関しては長期間にわたって明確な回答が得られなかった。しかし、近年実施された重症喘息に関する多施設共同臨床試験である SARP (Severe Asthma Research Program) や ENFUMOSA (European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma) において、総 IgE 値や吸入抗原による皮膚テストの陽性率と喘息重症度とは相関しないことが示された^{2,3}。

2009 年より抗 IgE 抗体製剤のオマリズマブが実地臨床において使用可能となった。オマリズマブは従来の喘息治療ではコントロールが不良であった患者に対しても有効性を示すことが証明され、IgE が喘息病態特に重症喘息において重要な役割を果たすことが示唆された。

我々は平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金研究（大田班分担研究）にて、総 IgE 値が経年的に上昇する患者群では高い治療ステップを要し、（臨床症状のみによる）重症度が高く、経口ステロイド薬の頓用による使用頻度も高いことをレトロスペクティブ（後ろ向き）試験によって証明した。今回、同結果の検証を実施すべくプロスペクティブ（前向き）試験を行った。

B. 研究方法

昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科に通院加療中の135名の喘息患者を対象とした。また、アレルギー専門医による確定診断によって喘息の診断とした。登録時に背景因子を取得した。背景因子としては、年齢、性別、BMI (body mass index)、発症年齢、アレルギー性鼻炎の有無、喫煙歴、調査時の治療ステップ、末梢血好酸球比率、血清総IgE、吸入抗原特異的IgE、呼吸機能、FENOなどを調査した。1年後に再度血清総IgEと吸入抗原特異的IgEを測定し、IgEの経時的変化と重症度との関連性について検討を行った。

FENOはNioxMINO (Niox; Aerocrine AB, Stochholm, Sweden) を用いて測定した。呼吸機能検査は、ミナト医科学社(株)のAS-302を用いて実施した。

統計解析はStat View 5.0を用いて実施した。多群間の有意差検定はKruskal-Wallis解析もしくはBonferroni解析にて行い、有意水準は5%以下として評価した。

(倫理面への配慮)

臨床情報に関しては、個人を識別できる情報(氏名、住所、生年月日、電話番号など)を削除し独自記号を付しており、個人の特定は不能とした。

C. 研究結果

1. 患者背景

最終的に登録された135名の喘息患者は平均年齢が58.2±14.1歳で、男性55名で女性が80名であった。その他の患者背景の詳細は表1に示す。

登録された135名の患者の治療ステップはステップ1が24名、ステップ2が56名、ステップ3が31名、ステップ4が24名であった。

調査登録時の総IgE値の平均は643.1±107.0 (IU/l: 以下単位は省略) で、1年後は717.9±134.8であった(表2)。1年間の変化値の平均は63.29±56.97と全体では上昇傾向を示した。吸入抗原特異的IgEの年間平均変化値において上昇していたものはスギ、アスペルギルス、アルテルナリア、ネコ、イヌであった(表2)。なお、ペットを飼育してい

る患者は33名であったが、内訳はイヌが17名、ネコが14名、ウサギが1名であった。

表1 患者背景

N=135	
年齢 (yr)	58.2±14.1
性別 (M:F)	55:80 (37.03%)
BMI	23.1±3.4
発症年齢 (yr)	33.8±19.9
罹患年数 (yr)	24.2±16.6
喫煙歴 (cu:ex:never)	9:37:89
ペット (あり:なし)	33:102
合併症 AR (なし:あり)	64:71 (52.6%)
合併症 花粉症 (なし:あり)	74:61 (45.1%)
ACT	21.4±3.5
血液検査 好酸球 (%)	5.48±3.7
血液検査 IgE (IU/l)	643.1±107.0
アトピー型	
呼吸機能 FVC	2.74±1.01
呼吸機能 %FVC	92.6±19.9
呼吸機能 FEV1	2.05±0.87
呼吸機能 %FEV1	80.2±22.6
呼吸機能 FEV1.0%	73.4±11.3
NO (ppb)	48.7±39.1

表2 IgEの経時的変化

	Entry	1yr	ΔIgE
%Eo	5.48±3.74	5.84±4.32	-0.91±0.85
IgE	643.1±107.0	717.9±134.8	63.29±56.97
1.ダニ	17.13±2.49	16.21±2.40	-0.92±0.56
2.HD	16.34±2.41	15.81±2.34	-0.72±0.94
3.スギ	13.23±2.14	14.88±2.07	1.45±1.54
4.ブタクサ	0.24±0.10	0.21±0.08	-0.03±0.03
5.アスペルギルス	0.44±0.18	0.53±0.18	0.08±0.19
6.カンジダ	0.53±0.20	0.48±0.12	-0.05±0.10
7.アルテルナリア	0.09±0.05	0.11±0.05	0.02±0.03
8.ネコ	2.46±0.94	3.03±1.16	0.56±0.64
9.イヌ	2.21±0.94	2.59±1.01	0.38±0.53
10.ゴキブリ	0.5±0.23	0.41±0.14	-0.08±0.11
11.ガ	1.75±0.81	1.3±0.41	-0.45±0.47

2. 治療ステップと総IgEの経時的変化

治療ステップ別の総IgEの1年間の変化はステップ1では-68.0±78.5、ステップ2では17.5±41.9、ステップ3では219.3±220.6、ステップ4では99.6±77.5であった(表3)。ステップ1で低下し、ステップ2,3および4では上昇していたが4群間では統計学的有意差を得られなかった。

表3 IgEの経時的変化(治療ステップ別)

		Entry	1yr	Ave (ΔIgE)
治療ステップ	1 (n=24)	644.9±344.9	576.9±272.2	-68.0±78.5
	2 (n=56)	617.3±162.3	662.1±173.7	17.5±41.9
	3 (n=31)	734.0±228.1	953.4±428.4	219.3±220.6
	4 (n=24)	583.1±143.0	682.8±192.7	99.6±77.5

3. (症状のみによる) 重症度と総 IgE の経時 的变化

本邦の喘息ガイドラインにおける症状のみによる重症度分類別総IgEの変化は、軽症間欠型相当では -30.8 ± 32.2 、軽症持続型相当では 75.4 ± 68.8 、中等症および重症型では 369.3 ± 297.4 で、中等症および重症型において有意に上昇傾向を示した(表4) (* $p < 0.05$: 軽症間欠型 vs 中等症および重症型)。

表4 IgEの経時的変化(症状のみによる重症度)

		Entry	1yr	Ave (Δ IgE)
重症度	軽症間欠型相当	596.1 \pm 153.7	584.5 \pm 142.0	-30.8 \pm 32.2
	軽症持続型相当	622.7 \pm 140.3	698.2 \pm 174.9	75.4 \pm 68.8
	中・重症型相当	852.5 \pm 293.1	1221.9 \pm 572.8	369.3 \pm 297.4*

4. (治療を踏まえた) 重症度と総 IgE の経時 的变化

本邦の喘息ガイドラインにおける治療を踏まえた重症度別総IgEの変化は、軽症間欠型相当では -73.9 ± 85.7 、軽症持続型相当では -7.1 ± 41.1 、中等症 29.9 ± 63.1 、重症および最重症では 214.6 ± 155.8 と、重症および最重症において有意に上昇傾向を示した(表5) (* $p < 0.05$: 軽症間欠型および軽症持続型 vs 重症および最重症)。

表5 IgEの経時的変化(治療を踏まえた重症度別)

		Entry	1yr	Ave (Δ IgE)
重症度	軽症間欠型相当	679.3 \pm 376.6	605.4 \pm 296.4	-73.9 \pm 85.7
	軽症持続型相当	597.4 \pm 205.2	627.1 \pm 211.0	-7.1 \pm 41.1
	中等症型相当	534.1 \pm 141.3	564.1 \pm 176.6	29.9 \pm 63.1
	重症・最重症型相当	731.4 \pm 171.5	946.0 \pm 308.5	214.6 \pm 155.8*

5. 吸入抗原特異的IgEの経時的変化

表2で示したように患者全体における吸入抗原特異的IgEの平均変化では、スギ、アスペルギルス、アルテルナリア、ネコ、イヌのIgEが1年前と比較し上昇していた。そこで、吸

入抗原特異的IgEの経時的変化を(症状のみによる)重症度別に示す(表6)。スギ抗原特異的IgEはいずれの重症度においても上昇し、一方では、ダニ抗原特異的IgEはいずれの重症度においても低下していた。中等症・重症相当の患者群におけるアスペルギルス、カンジダ、ネコの特異的IgEは軽症間欠型相当群と比較して有意に上昇していた(* $p < 0.05$: 軽症間欠型相当 vs 中等症・重症相当)。重症度別飼育ペットの内訳は軽症間欠型相当群では79名中イヌが12名、ネコが7名で、軽症持続型相当群では33名中イヌが2名、ネコが3名、ウサギが1名、中等症・重症相当群では23名中イヌが3名、ネコが4名であった。

表6. 主な吸入抗原特異的IgEの経時的変化(症状別)

		Der p	Ced	Asp	Can	Cat	Dog	Cock	Moth
重症度	軽症間欠型相当	-0.85 \pm 0.66	0.54 \pm 2.23	-0.28 \pm 1.17	-0.22 \pm 1.16	0.32 \pm 1.00	0.88 \pm 0.85	-0.18 \pm 0.18	-0.81 \pm 0.80
		-1.53 \pm 1.28	3.84 \pm 3.18	0.25 \pm 0.35	0.05 \pm 0.03	0.49 \pm 0.40	0.08 \pm 0.05	0.03 \pm 0.03	0.01 \pm 0.12
	中等・重症相当	-0.26 \pm 1.51	1.16 \pm 1.47	1.11 \pm 0.83*	0.39 \pm 0.28*	1.50 \pm 1.42*	-0.91 \pm 1.04	0.08 \pm 0.06	0.12 \pm 0.11

D. 考察

過去に我々は、平成23年度厚生労働科学研究費補助金研究(大田班分担研究)にて重症度が高い患者の総IgEが経時的に上昇する可能性を示した。しかし、同調査では患者調査の10年前にIgEが測定されていることが登録条件となっており、患者の登録が完全に無作為に行われたとはいえない。また、IgEの測定時期が一定しておらず、総IgEの値に花粉などの季節的な環境要因が影響している可能性も含まれた。今回の調査では、患者抽出は無作為に行っており、血液検査を1年後の同時期に行うことによって、総IgE値に季節的な影響が出ることを排除した。

我々は平成23年度厚生労働科学研究費補助金研究(大田班分担研究)の後ろ向き調査にて総IgE値が経時的に上昇する患者は重症度および治療ステップが高いことを証明した。今回の調査の目的は、重症度および治療ス

ップが高い患者の総IgEが経時的に上昇するか否かを前向き試験にて検証することであった。結果は、症状のみの重症度分類にて中等症および重症型患者の総IgEは軽症間欠型より有意に上昇しており、治療をふまえた重症度分類で重症および最重症型患者の総IgEも軽症間欠型および軽症持続型より有意に上昇していた。また、治療ステップ別においても、有意差は得られなかったが、ステップ1では総IgE値は経時的に低下しており、その他のステップ特に3および4では上昇していた。これらの結果は、過去の報告同様、経時的な総IgEの上昇と重症度の高さに関連があることを示唆している。

昨年度の我々の報告では、IgEが経時的に上昇する患者群において治療ステップや重症度が高い患者が多く、アスペルギルスやカンジダなどの真菌に対する特異的IgE抗体の陽性率が高い傾向を示した。このことより、重症度が高いことと真菌に対する特異的IgEの関連性が示唆されたが、この関連性は直接的には示されなかった。また、吸入抗原特異的IgEの経時的変化も不明であった。そこで今回の調査では、治療ステップ別および重症度別に総IgEのみでなく吸入抗原特異的IgEの経時的変化に関しても観察した。その結果、中等症・重症相当の患者群におけるアスペルギルス、カンジダ、ネコに対する特異的IgEが軽症間欠型相当群と比較して有意に上昇していることが確認され、重症度が高いことと真菌に対する特異的IgEの関連性が証明された。また、真菌に対する特異的IgEの陽性率は年齢層が上がるにつれて高くなることが知られているが⁴、本調査においては、治療ステップ別、症状のみによる重症度別、（治療を踏まえた）重症度別の各群間に平均年齢の有意差はなかった。今回、ネコに対する特異的IgEが、中等症・重症相当の患者群において軽症間欠型相当の患者群よりも経時的に有意に上昇していた。一方、同じくペットとして高頻度に飼われるイヌに関しては同様の傾向を認めなかった。重症度別の飼育ペットの内訳に関しては、中等症・重症相当患者群にネコの飼育が有意に多いことはなかった。中等症・重症相当の患者群において、ネコに対するIgE抗体が上昇し

ていた原因に関しては不明であるが、今後さらに症例を増加し検証をすることが重要であると考えられる。

本調査では、喘息患者の総IgE値は1年後に上昇傾向をしていた。その一つの原因として、1年間に500IU/L以上上昇した患者が6名含まれることがある。今後、経時的に大幅なIgEの上昇を示す喘息患者について、その共通因子の探索など詳細な解析を加えていくことが必要である。

一般的に喘息の分類は重症度によって行われることが多い。近年、喘息をフェノタイプやエンドタイプによって分類することの重要性が注目されている⁵。今回の調査に関与するフェノタイプは、従来から喘息のフェノタイプとして最も頻用されるアトピー型 / 非アトピー型である。また、今回の調査と平成23年度厚生労働科学研究費補助金研究（大田班分担研究）の後ろ向き調査の結果の結果をふまえると、IgEが経時的に上昇し、真菌に対する抗IgE抗体が上昇するエンドタイプの存在が示唆される。また、このエンドタイプには比較的重症の患者が多く含まれることも示唆される。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)田中明彦、横江琢也、橋本直方、山本真弓、渡部良雄、大田進、山口宗大、水間紘子、大脇理子、足立満. ガイドラインに基づく軽症喘息患者の治療目標の設定. 呼吸 2012; 31(12); 1148-1155
- 2)足立満、田中明彦. 気管支喘息治療最近の話題 - 抗 IgE 抗体治療を中心として -. 日本内科学会雑誌 2012; 101(3); 689-93
- 3)Tanaka A, Minoguchi K, Pawankar R, Adachi M. Asthma in Patients With Japanese Cedar Pollinosis. World

Allergy Organization Journal 2012; 5:
S218-S222

- 4) 田中明彦. 喘息難治化の要因と治療-IgE の位置付け-. アレルギーの臨床 2012; 32(14): 1310-1314
- 5) 田中明彦. 抗 IgE 抗体療法の現状と新たな展開. 臨床免疫・アレルギー科. 2013; 59(1): 64-70

2.学会発表

- 1) 田中明彦, 横江琢也, 橋本直方, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 山口宗大, 田崎俊之, 足立満 : 軽症喘息患者の治療目標に関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012.4 月, 神戸
- 2) 田中明彦 : アレルギー性炎症病態からみる抗 IgE 抗体療法の最新の知見. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨牀大会. 2012.5 月, 大阪
- 3) 田中明彦, 足立満 : 重症気管支喘息に対するオマリズマブの有効性. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨牀大会. 2012.5 月, 大阪
- 4) 水間紘子, 田中明彦, 山口宗大, 大田進, 本間哲也, 山本真弓, 渡部良雄, 橋本直方, 横江琢也, 松倉聡, 足立満 : 喘息患者における IgE の経時的変化と重症化に関する検討. 第 43 回日本職業・環境アレルギー学会. 2012.6 月, 東京
- 5) 田中明彦, 水間紘子, 山口宗大, 大田進, 本間哲也, 山本真弓, 渡部良雄, 橋本直方, 横江琢也, 松倉聡, 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 (第二報). 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 11 月, 大阪
- 6) 田中明彦 : 抗 IgE 抗体療法の現状と今後の課題. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 11 月, 大阪
- 7) 山口宗大, 田中明彦, 横江琢也, 橋本直方, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 本間

哲也, 水間紘子, 松倉聡, 黒川正嗣, 足立満 : クロレラ抽出物のマウス喘息モデルにおける気道炎症に与える影響. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 11 月, 大阪

- 8) 水間紘子, 田中明彦, 山口宗大, 大田進, 本間哲也, 山本真弓, 渡部良雄, 橋本直方, 横江琢也, 松倉聡, 足立満 : 喘息患者における IgE の経時的変化と重症化に関する検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 11 月, 大阪
- 9) 中原輝, 河本正次, 渡壁徳治, 岸川由季, 秋庸裕, 麻奥良子, 林鷹治, 田中明彦, 小埜和久 : ダニアレルギーの component-resolved diagnosis 実現に向けた基盤技術の開発 (第 2 報). 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 11 月, 大阪
- 10) 熱田了, 田中明彦, 大田進, 伊藤潤, 原田紀宏, 松倉聡, 高橋和久, 足立満 : 喘息患者に対する臭化チオトロピウム追加投与群の臨床効果と有効群の背景因子の検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012. 11 月, 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予防・治療研究事業）
分担研究報告書

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

研究協力者 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
東元一晃 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学 講師

研究要旨

喘息について、GINA2011 や JGL2012 など近年発行されたガイドラインは「教育の重要性」を強調する。喘息死の約 90% が 65 歳以上であるなど、高齢者喘息をどのように管理していくかについては、喫緊の課題であるが、これについて、われわれが研究を行ってきた医療連携システムの活用により高齢者喘息の治療管理を行うことの有用性について検討を行った。呼吸器内科外来定期受診中の成人気管支喘息患者 41 例（平均年齢 56.9 歳）および COPD 患者 31 例（平均年齢 77.0 歳）を対象に、薬剤師が服薬確認および指導を行い、「服薬情報提供書」を用いて処方医（呼吸器内科専門医 2 名）へ結果報告。返信された「服薬情報提供書」およびカルテ記載をもとに薬剤師が服薬確認および吸入手技、症状・コントロール状態等について評価を行い、喘息・COPD 患者について比較を行った。結果は、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たが、COPD 患者ではいずれの項目についても有意差は認められなかった。喘息の ACT、COPD 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。

吸入薬に関する「服薬情報提供書」は喘息および COPD 患者の管理においても有用で、患者指導・医療連携に効果的なツールとなりうる可能性があるが、高齢 COPD 患者においては効果が限定的となっている。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。

A. 研究目的

高齢者喘息の治療においても医療連携システムを活用した管理が有用かどうかを検討する目的で、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 医療連携教育プログラム」について、年齢の比較的若い「喘息患者」と高齢者が多くを占める「COPD 患者」を対象として評価・比較することとした。

B. 研究方法

＜服薬情報提供書＞

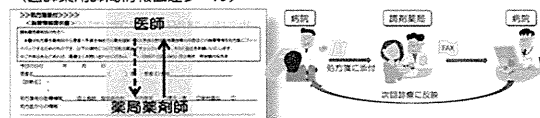
まず、吸入薬に関する「服薬情報提供書」は、吸入手技の確認や指導の機能を持たせ、さらに簡便なチェック式にしたものを作成した。

各項目については VAS5 点満点での評価を

行った。

＜服薬情報提供書による患者管理への介入＞
対象：[薬剤師]調剤薬局薬剤師（17 名：6 調剤薬局）喘息服薬指導講習を受講（中規模講演会＋薬局内勉強会＋薬品メーカーによる服薬説明会）

「服薬情報提供書」を用いた医療連携教育プログラム（医師薬剤師間情報伝達ツール）



＜本プログラムの特徴＞

- ①吸入指導にシステムとして薬剤師が介入する。
- ②簡便なチェック式評価表により、評価と吸入指導が標準化される。
- ③薬剤師が評価した患者の吸入手技や情報を医師が認識することができる。

[患者]呼吸器内科外来定期受診中の成人気管支喘息患者 41 例(平均年齢 56.9 歳 男 12 例 女 29 例)および COPD 患者 31 例(平均年齢 77.0 歳 男 25 例 女 6 例)

<方法>

薬剤師が服薬確認および指導を行い「服薬情報提供書」を用いて処方医(呼吸器内科専門医 2 名)へ結果報告。

返信された「服薬情報提供書」およびカルテ記載をもとに下記項目について評価を行い、喘息・COPD 患者について比較・検討を行った。

<評価項目>

- ・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
- ・患者の症状・コントロール状態(CAT、ACT)
- ・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。

<評価項目>

- ・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
- ・患者の症状・コントロール状態(CAT、ACT)
- ・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

<アドヒアランス・薬剤理解>

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喘息 58%、COPD 45%の処方に関してみられた。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>

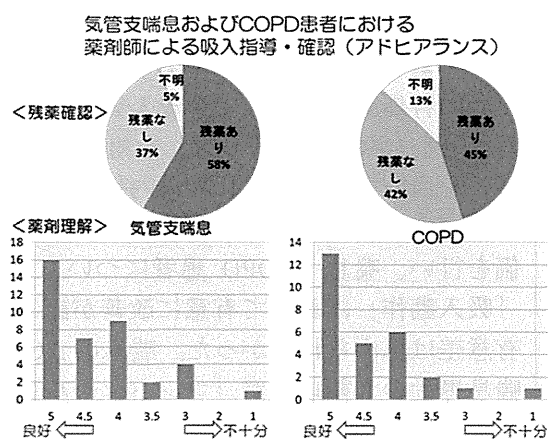
調査期間中のプログラム介入によって

- ・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たが、COPD 患者では、いずれの項目についても有意差は認められず、「薬剤理解」においてのみ改善傾向を示した。

・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。

・COPD 患者の肺機能は、比較可能であった 11 例中 8 例で 1 秒量の維持～改善(0-0.20L↑)がみられた。



D. 考察

薬剤師による教育・吸入指導をシステムとして行う本プログラムにおいて、喘息より COPD で介入効果が少なかったのは、年齢的な因子以外にも薬剤使用期間、直接指導の可否などが影響しているのではないかと考えられ、とくに高齢患者に対する指導には追加的教育支援の必要性が認識された。また、COPD 患者において介入による肺機能や CAT スコアの改善は重症度(GOLD I, II より III, IV が改善)との関連も示唆された。

さて、喘息医療プログラムにおいては、薬剤師が役割を担うことが、医療の実効性において効果的であることが、種々報告されている。本研究のような医薬連携によるプログラムは患者教育において有効である可能性があるが、Williams らによると、医師に対する喘息患者服薬アドヒアランスの情報提供は必ずしも患者の ICS 使用を改善しないことが示されており、医師が十分に注意を払っている場合のみ改善する可能性があるとされる。今後、フィードバックされる医師側(非専門医)