

201322019A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
免疫アレルギー研究分野)

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成 26 (2014) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
免疫アレルギー研究分野)

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成 26 (2014) 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. 日本人気管支喘息患者を対象としたクラスター解析
-100例を対象とした予備検討-

長瀬 洋之 11

2. 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 14

3. 呼気一酸化窒素 (FeNO) を用いた気管支喘息管理手法の確立

棟方 充 32

4. 高齢者喘息のコントロールと
服薬アドヒアランスに影響する因子に関する研究

東田 有智 36

5. アレルゲン特異的 IgE 反応性から分類した
喘息フェノタイプに関する研究

檜澤 伸之 39

6. 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 42

7. 日本における小児期発症気管支喘息
乳幼児喘鳴のフェノタイプに関する研究

下条 直樹 45

8. 喘息における難治化背景因子の検討
鼻炎症状に着目した鼻炎合併喘息の検討

長瀬 洋之 48

9. 喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究 (黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 抗体と喘息との関係)	田中 明彦 53
10. 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 58
11. 『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 63
12. 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 67
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 72
Ⅳ. 主な研究成果物 82

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)
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 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

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

中村裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授

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2012年は1874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、2年目の成果として以下のような結果を得ている。1) 最新の喘息ガイドライン、JGL2012に続いて発刊されたアレルギー疾患ガイドライン、JAGL2013の内容も含めて「JGLのミニマムエッセンス」を作成する計画に変更し、作成方針を策定している。現在のところ薬物療法とは別に新たに加える項目として、ダニ抗原の環境からの除去的介入が喘息のコントロールを改善することから、環境整備介入を積極的に推奨する予定である。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。抑うつ程度が服薬アドヒアランスや喘息コントロールに影響を及ぼすこと、コントロール不良喘息患者は安定喘息患者や健常者と比べてFeNOの日内・週内変動が有意に大きいこと、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン(SA)特異的IgE抗体陽性群は喘息重症度との関連性を認めないことなどが示され、FEV1、ACT、FeNO、IgEなどが実態調査の指標として重要であることが示された。3) 小児気管支喘息については、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ている。さらに尿中ロイコトリエン E4 の測定を行ったところ、非 R A ウイルス感染喘鳴群が対照群と比較して高値を示し、さらに鑑別診断における有用性が示唆された。4) 治療アドヒアランスの改善策の検討では、ほぼ全ての薬剤師が、患者吸入指導は重要と回答したが、薬剤師自身が正しい吸入方法の仕方の指導を受ける機会は少なく、その指導方法にも統一性が無く、自信を持って患者に吸入指導が行えている薬剤師は少数であり、改めて医薬連携体制の整備と強化の必要性が認識された。5) 各種フェノタイプを想定したクラスター解析(k-means 法)では、アトピーの分類による 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:低感作群) が臨床的に特徴的な 4 つの喘息フェノタイプに対応することが明らかになった。さらに、小児期発症気管支喘息患者の検討では、気管支喘息発症年齢、末梢血好酸球数、ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE、コナヒョウヒダニ特異的 IgE 値、スギ特異的 IgE 値を用いてクラスター分析(Ward 法)を行い、7 個のクラスターが得られている。成人と小児それぞれについて、さらに多施設でバイオマーカーを含む共通の指標を選択してデータを集積し、クラスター解析を開始しているが、成人喘息による予備検討では発症年齢、血清総 IgE、末梢血好酸球、ACT スコア、%FEV1、吸入ステロイドと経ロステロイド投与量を指標から 3 つのクラスターが得られた(Ward 法)。本研究班全体で協力して、最終年度にはより詳細に解析し、我が国のデータを示すことが可能となっている。

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。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 2012 年は 1874 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、最新の JGL の内容を基盤とする「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、最新の喘息ガイドライン、JGL2012 に続いて発刊されたアレルギー疾患ガイドライン、JAGL2013 の内容も含めて「JGL のミニマムエッセンス」を作成する計画に変更し、作成方針を策定している(長瀬、大田)。また、喘息死の実態から、例えば 2011 年(平成 23 年)は 2060 人の喘息死の中で 65 歳以上の高齢者が 88.5%を占めるという事実を踏まえて、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)や強制オシレーション法(FOT)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 月に発刊された JGL2012 および続いて平成 25 年 11 月に発刊されたアレルギー疾患ガイドライン、JAGL2013 の作成を研究代表者の大田が責任者として担当し、両方内容を含む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、新しい吸入ステロイド(ICS)と長時間作用性 β 2 刺激薬(LABA)の配合剤の追加、抗 IgE 抗体(オマリズマブ)の適応拡大などの新情報、高齢者への対応や修飾因子に関する記述の充実などがある。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、次年度での完成を目指している(長瀬、大田)。

2. 高齢者を含む成人喘息の実態調査に関する研究

昨年に続き質問票の作成に当たり、有用な検査項目の検証を行った。昨年の結果では、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 FOT の一方法であるインパルスオシレーション法（IOS）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。今年度は、以下のような結果が得られている。高齢者喘息では、やる気スコアや SDS、長谷川式簡易知能評価と ASK-20 の種々のドメインとの間にある程度の相関関係を認め、抑うつ程度が服薬アドヒアランスや喘息コントロールに影響を及ぼすことが示唆された（東田）。コントロール不良喘息患者は安定喘息患者や健常者と比べて FeNO の日内・週内変動が有意に大きいことが示された（棟方）。黄色ブドウ球菌エンテロトキシン（SA）特異的 IgE 抗体の検討では、陽性群は男性、アトピー型、ペットの保有者、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎を罹患している患者に多く認められた。しかし、SA 特異的 IgE 抗体と喘息重症度に関連性は証明されなかった（田中）。以上のように今年度の結果からも、FEV1、ACT、FeNO、IgE などが実態調査の指標として重要であることが示された。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ト使用のみではなく、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、釣木澤）。なおこの結果を踏まえて、ダニ抗原の環境からの除去的介入が喘息のコントロールを改善することから、環境整備介入を「JGL のミニマムエッセンス」でも記述し、積極的に推奨する予定である。

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て、実態調査の質問票に反映される結果が得られている（近藤）。そこで早期診断の精度を高める指標として、尿中ロイコトリエン E4（以下、ULTE4）の測定を行ったところ、昨年度に引き続き、本年度も非 RA ウイルス感染喘鳴群が対照群と比較して高値を示し、さらに鑑別診断における有用性が示唆された。すなわち、 $\beta 2$ 刺激薬に反応のない児（非 RS ウイルス性細菌性気管支炎の疑い）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 ULTE4 は乳幼児の喘鳴を呈する病態の鑑別診断に有用であることが示唆された（森川、大田）。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

鹿児島大学ではこれまでに専門医と非専門医、薬剤師との医療連携をシステムとして構築してきた。とくに「吸入薬に関する『服薬情報提供書』」を用いた薬剤師との連携により、とくに吸入指導に関する情報共有、教育の実効性が向上し、その有効性が確立しつつある。6 か月以上呼吸器外来通院、定期吸入薬使用中の患者 53 人を対象に、薬剤理解、吸入手技に関する自己評価と薬剤師の評価とを比較検討した。患者の理解、手技は、とも良好に保たれており、自己評価と薬剤師評価は概ね一致していた。高齢者の手技に関する自己評価はより低く評価する傾向にあったが、薬剤師評価は十分に担保されていた。しかし、薬

剤師 280 名を対象とし、喘息診療に関する意識および現状の調査を行い、4 年前の調査（180 名対象）とも比較検討したところ、吸入指導は 81.5%が「薬剤師が行うべき」と回答し、4 年前とほぼ同様であった。「実際の吸入器を用いた指導」は増加していたが、多くが依然「初回のみ」の指導であった。薬剤師の指導スキル自己評価（5 段階）は「薬剤理解」については多くが自信をもって指導できるものの、「吸入手技」を「自信をもって指導できる」との回答は少数であった（井上、東元、大田）。全国的な薬剤師における実態は、北海道、岩手県、新潟県、茨城県、栃木県、静岡県、愛知県、岐阜県（東濃地区外）、三重県、岡山県、香川県の 11 県の中にある、患者指導体制が十分に整備出来ていない地区薬剤師会で調査を実施した。その結果、対象のほぼ全ての薬剤師が、患者吸入指導は重要と回答したが、薬剤師自身が正しい吸入方法の仕方の指導を受ける機会は少なく、その指導方法にも統一性が無く、自信を持って患者に吸入指導が行えている薬剤師は、少数であった（大林、大田）。今回の調査対象は、吸入指導に比較的興味があるか携わっている薬剤師と考えられるが、それにもかかわらずこのような悪い結果が得られたことから、市中一般の調剤薬局薬剤師における事態は一層厳しいものであろうと予想できる。鹿児島地区および東濃地区はモデルケースとして位置付けられ、喘息医療連携システムの充実・拡大のためには、医師、看護師に加えて薬剤師の参画を促し、それぞれの職種の知識・技術を向上させること、担当医を核として各職種間の連携を円滑化することで、より実効性のあるシステムの構築が実現するものと考えられる。そして、本研究班のモデル地区のシステムを参考に、各地域にあった地道な啓発活動（指導・教育）により高齢者を含む患者の吸入薬に関する認識は定着されるものと考えられる。

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今年度から研究協力者に統計を専門とする医学研究者（金沢大学医学部中村裕之教授）を加えて実行する。

個別研究として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。また、アレルギー感作の関与が少ない成人喘息（D 群）の発症には、喫煙を介した TSLP の発現亢進が重要な役割を果たしている可能性が示唆された（檜沢）。

岐阜大学では、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性の検討、および抗炎症薬（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するプロトコールを作成して検討が行われた。指標は、Th1/Th2、Treg（CD4、CD25、FoxP 陽性細胞）、Th17、IgG4、IgE で、薬剤反応性確認のためには、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した。その結果、制御性 T 細胞の重要な指標の一つである Treg の比率は、Th2 サイトカイン阻害薬の使用前に比べて、使用後 1 か月で、増加する傾向がみられた（近藤）。

千葉大学のグループは、小児期発症気管支喘息患者 184 名（男性 133 名、女性 51 名、年令 5 才-26 才）を対象に、気管支喘息発症年齢、末梢血好酸球数、ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE、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、7 個のクラスターを得

ている。クラスター間で性別、特異的IgE値、呼吸機能、体格について比較を行った。スギ特異的IgE低値に加え、ヤケヒョウヒダニ特異的IgE低値かつ発症年齢が低いクラスターは、スギ特異的IgE値が低値である他のクラスターと比較して%1秒量が低かった。今後は、成人喘息におけるフェノタイプとの関連を検討するために、当研究班で成人喘息を対象に行っているクラスター分析と同じ調査項目で検討を行い、成人喘息と小児喘息のクラスターの比較を行う予定が立てられている(下条)。

本研究班全体の課題として成人と小児それぞれについて、さらに多施設でバイオマーカーを含む共通の指標を選択してデータを集積し、クラスター解析を開始している。成人喘息による予備検討では発症年齢、血清総IgE、末梢血好酸球、ACTスコア、%FEV1、吸入ステロイドと経口ステロイド投与量を指標からWard法により3つのクラスターが得られた(長瀬、中村、鈴川、大田)。本研究班全体で協力して、最終年度にはより詳細に解析し、我が国のデータを示すことが可能な状況にある。

D. 考察

最終年度(次年度)に完成する「JGLのミニマムエッセンス」は、最新の喘息ガイドラインを広く普及させ、その実行を推進する上で大いに有用である。配布は前回同様日本医師会の協力で行いたいと考えているが未だ交渉はしていない。喘息死ゼロ作戦をさらに展開し、喘息死の一層の減少を得るためには、高齢者喘息への対策が重要な課題である。本研究の高齢者を含む成人喘息の実態調査やバイオマーカー通じた検討結果は、高齢者喘息対策に新たな方向性を示すことが期待される。アドヒアランスの低下につながる抑鬱状態の客観的な評価、FeNOの数値とその変動、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン(SA)特異的IgE抗体などが、従来からのFEV1、総IgE、ACTなどととも有用性を示すことが本研究によって示唆された。小児気管支喘息では、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り、早期

診断による早期治療介入が求められている。本研究の結果、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。さらに尿中ロイコトリエンE4(ULT-E4)は β 2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、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ULT-E4が乳幼児の喘鳴を呈する病態の鑑別診断に有用であることが示唆され、今後の乳児喘息の早期診断で活用されることが期待される。以上のような臨床的指標についての検討は、喘息の診断と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。喘息の治療で近年基本とされているのは、吸入ステロイドの継続投与であり、吸入の継続と適切な吸入手技の実行、すなわちアドヒアランスは、治療の成否の鍵となるものである。そして、アドヒアランスの改善には、薬剤師との協力体制が重要であるが、本研究における実態調査から薬剤師における吸入療法の理解と指導力の醸成が不十分であることが明らかとなり、取り組むべき重要な課題が明らかとなった。また本研究班の協力者の地域で成功した事例があることから、有効な指針が提示できるものと期待される。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。本研究において創造性を担保する挑戦的なこととしては、クラスター解析によるフェノタイプ、さらにはエンドタイプの解明への取り組みがあるが、研究の完遂により、発症初期からその後の natural history を推測し、早期の適切な治療介入の実行を可能にすることが予測される。そして、とくに重症喘息予備軍への先回りした治療法の確立と疾患の予後の改善をもたらすことが大いに期待される。

E. 結論

喘息死は2012年に1874人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、成人および小児における喘息の重症化・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。平成25年度は、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昨年度に続いて成果を上げつつある状況にある。最終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について、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を基盤とする

適切な喘息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

- 1)大田健. 治療の進歩 3—分子標的治療薬—. 日本呼吸器学会誌. 2014; 3(2): 178-18
- 2)「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013」作成委員(大田健、秋山一男、足立満、他) 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013. 協和企画. 東京. 2013
- 3)大田健、秋山一男、西間三馨. 喘息予防・管理ハンドブック[成人編]. 協和企画. 東京. 2013
- 4)Nagase H, Ohta K. Adherence to asthma treatment. Cezmi A. Akdis, Ioana Agache . Global atlas of asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland. 2013. 115-117
- 5)大田健. 気管支喘息. 浦部晶夫、大田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎. 今日の処方改訂第5版. 南江堂. 東京. 2013. 194-204
- 6)大田健. 好酸球性肺炎. 浦部晶夫、大田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎. 今日の処方改訂第5版. 南江堂. 東京. 2013.228-231
- 7)大田健. 血清病. 浦部晶夫、大田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎. 今日の処方改訂第5版. 南江堂. 東京. 2013. 651-652

- 8)大田健. 好酸球性肺炎. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班. 気管支肺胞洗浄[BAL]法の手引き 第1版第3刷. 克誠堂出版. 東京. 2013. 78-81
- 9)大田健. アレルギー性疾患、免疫不全症. 小川聡、他. 内科学書改訂第8版 中山書店. 東京. 2013. 2: 252-285
- 10)大田健. アレルギー性疾患の薬物療法. 矢崎義雄. 内科学 第10版. 朝倉書店. 東京. 2013; 1344-1345
- 11)Koketsu R, Yamaguchi M, Maho Suzukawa M, Tanaka Y, Tashimo H, Arai H, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C, Yamamoto K, Ohta K. Pretreatment with Low Levels of FcεRI-Crosslinking Stimulation Enhances Basophil Mediator Release. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 161(s2):23-31
- 12)Ohta K, Jean Bousquet P, 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. Visual analog scale as a predictor of GINA-defined asthma control. The SACRA study in Japan. *J Asthma.* 2013; 50: 514-521
- 13)大田健. 最新の成人喘息ガイドライン JGL2012. *アレルギー.* 2013; 42: 5-10
- 14)大田健. 治療法—現況と最近の進歩 2 気管支喘息治療薬の最新の進歩. 別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患—state of arts. 2013; 6: 103-106
- 15)大田健. 喘息病態の修飾因子・難治化因子総説. *呼吸と循環.* 2013; 61 (6): 509-515
- 16)大田健. 特集気管支喘息: 診断と治療の進歩 1. 概念 2. 日本と世界のガイドライン. *日本内科学会雑誌.* 2013; 102(6):1333-1342
- 17)大田健. 特集Ⅱ重症喘息の背景因子と治療戦略 抗ヒト IgE 抗体療法の臨床評価. *臨床免疫・アレルギー科.* 2013; 59(3): 354-360
- 18)大田健. COPD 研究の Milestone 喘息と COPD の関連. *呼吸.* 2013; 32(7): 21-22
- 19)大田健、東田有智、足立満. 日本人成人気管支喘息に対するホルモテロール用量設定試験—第Ⅱ相プラセボ対照並群間比較試験—. *アレルギー・免疫.* 2013; 20 (11): 105-118
- 20)大田健、東田有智、足立満. 日本人成人気管支喘息患者を対象としたフルチカゾン/ホルモテロール配合剤(フルティフォームエアゾール)の有効性及び安全性の検討—フルチカゾン単剤を対照とした第Ⅲ相比較試験—. *アレルギー・免疫.* 2013; 20 (11): 119-133
- 21)大田健、東田有智、足立満. 日本人成人気管支喘息患者を対象としたフルチカゾン/ホルモテロール配合剤(フルティフォームエアゾール)の長期投与時における安全性及び有効性の検討—第Ⅲ相長期投与試験—. *アレルギー・免疫.* 2013; 20 (11): 134-151
- 22)足立満、大田健、東田有智、堀口高彦. 喘息の長期管理における今後の展望—ICS/LABA 配合剤の選択基準を考える—. *アレルギー・免疫.* 2013; 20 (11): 153-162

2.学会発表

- 1) 大田健. 最新のガイドライン JGL2012 に沿った喘息治療戦略. 第53回日本呼吸器学会. 2013.4. 東京
- 2) 田下浩之、大田健. 低分子抗原によるヒト好塩基球活性化に対して、抗原の蛋白結合性が及ぼす影響の解析. 第53回日本呼吸器学会. 2013.4. 東京
- 3) 田下浩之、大田健. 間質性肺疾患におけるインパルスオキシレーション所見と画像所

- 見の対比. 第 53 回日本呼吸器学会. 2013.4. 東京
- 4)大田健. 喫煙衝動および禁断症状の時間経過を用いた禁煙治療成功の予測. 第 53 回日本呼吸器学会. 2013.4. 東京
- 5)大田健. 高齢化社会の COPD 治療. 第 53 回日本呼吸器学会. 2013.4. 東京
- 6)大田健. 喘息予防・管理ガイドライン 2012 の変更点と今後の展望. 第 53 回日本呼吸器学会
- 7)大田健. Syndrome としての喘息病態. 第 53 回日本呼吸器学会. 2013.4. 東京
- 8)大田健. 鼻炎関連症状の症状数・種類と喘息症状との関連. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.4. 横浜
- 9)大田健. 成人喘息とウィルス感染. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.4. 横浜
- 10)大田健. 重症喘息の病態と治療戦略: 抗 Ig E 抗体療法 Update. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.4. 横浜
- 11)大田健. GINA2012 - 改訂のエッセンス. GINA 世界喘息デー/日本 2013. 2013. 石川
- 12)大田健喘息ガイドラインの将来像. GINA 世界喘息デー/日本 2013. 2013. 石川
- 13)喘息吸入療法研究会 喘息吸入療法の今後について—新規 ICS/LABA と LAMA の将来展望 大田健
- 14)Ohta K, Tashimo H. Relationship Between Respiratory Reactance and CT Honeycombing Score In International Lung Diseases, Evaluated By Colored 3-Dimensional Analyses. American Thoracic Society 2013 International Conference. 2013.5. Pennsylvania, USA
- 15)Koyama K, Ohshima N, Oshitani Y, Kawashima M, Kobayashi K, Akagawa S, Matsui H, Nagai H, Tamura A, Ohta K. Clinical Impact Of Emphysema In Patients With Mycobacterium Tuberculosis Infection. American Thoracic Society 2013 International Conference. 2013.5. Pennsylvania, USA
- 16)Akatsuka S, Matsui H, Okuda K, Ishida M, Yoshida K, Akagawa S, Ohta K. Efficacy And Safety Of Dexmedetomidine For Sedating Patients With Acute Exacerbation Of Chronic Respiratory Failure During And After Non-Invasive Ventilation. American Thoracic Society 2013 International Conference. 2013.5. Pennsylvania, USA
- 17)Ohta K. Anti-IL-6 Receptor Antibody Attenuates Neutrophilic Airway Inflammation In ROR γ t-overexpressing Mice. American Thoracic Society 2013 International Conference. 2013.5. Pennsylvania, USA
- 18)大田健. 最新の喘息予防・管理ガイドライン JGL2012 に沿った喘息の治療戦略. 第 121 回日本結核病学会東海地方会・第 103 回日本呼吸器学会東海地方会. 2013. 名古屋
- 19)田下浩之、大田健. 喘息 COPD 合併疑い例における肺拡散能の解析. 第 23 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 2013.6. 東京
- 20)田下浩之、大田健. 鼻炎関連症状の症例数・種類と喘息症状との関連. 第 23 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 2013.6. 東京
- 21)鈴川真穂、田下浩之、大田健. I 型アレルギーにおける omalizumab を用いた in vitro での IgE 関与の証明. 第 23 回国際喘息学会日本・北アジア部会. 2013.6. 東京
- 22)大田健. Risk factors for viral respiratory

infections and asthma. 第 23 回国際喘息
学会日本・北アジア部会. 2013.6. 東京

23) 鈴川真穂、田下浩之、大田健. omalizumab
による好塩基球感作抑制を利用した in
vitro での IgE 関与の証明. 第 43 回日本
職業・アレルギー学会総会・学術大会.
2013.7. 神奈川

24) 大田健. One airway one disease からみた
職業アレルギー. 第 43 回日本職業・アレ
ルギー学会総会・学術大会. 2013.7. 神奈
川

25) 大田健. 最新のガイドライン JGL2012 に
沿った喘息の治療戦略. 第 7 回相模原臨
床アレルギーセミナーランチョンセミナ
ー. 2013.8. 神奈川

26) Ohta K. Interim analysis of
post-marketing surveillance of
omalizumab in Japan. European
respiratory society annual congress
2013. 2013.9. Barcelona, Spain

27) 大田健. Total allergist としての成人喘息
治療第 63 回日本アレルギー学会秋季学術
大会. 2013. 東京

28) 大田健. アレルギー疾患ガイドライン第 63
回日本アレルギー学会秋季学術大会.
2013. 東京

29) 大田健. 喘息治療のベストアンサーを考え
る第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大
会. 2013. 東京

30) 大田健. アレルギー疾患の新しい治療
気管支喘息の吸入療法第 20 回アレルギー
週間記念企画中央講演会. 2014.5. 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 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

日本人気管支喘息患者を対象としたクラスター解析 -100例を対象とした予備検討-

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 中村裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学教授
大田 健 独立行政法人国立病院機構東京病院院長
鈴川真穂 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科医師

研究要旨

近日、臨床的特徴から、恣意性無く喘息患者をグループ化するクラスター解析が行われ、複数の母集団での結果が報告されている。これらの既報では、患者背景としてBMI、発症年齢、症状、呼吸機能、アトピー素因が共通に検討されている。既報で同定されたクラスターを特徴づける項目には、発症年齢、アトピー素因、重症度が共通に含まれている。一方、気道炎症はその程度、質的特徴が喘息病態の多様性をもたらすとされているが、検討項目として気道炎症指標を含む検討は少ない。また、近日強制オシレーション法による吸気と呼気の呼吸相におけるリアクタンス指標の差は、肺構造の構築変化を示唆する指標として注目されている。

今回、当研究班では、喘息死減少のために重症喘息群の特徴付けを行うことを目的として、多施設共同研究としてクラスター解析を行う予定である。本解析では、気道炎症指標や、呼吸リアクタンス指標を含める点が特徴的である。今年度は、本解析にむけて、指標と症例数を限定した単施設症例におけるクラスター解析を行い、問題点を検討することとした。

対象は、帝京大学医学部附属病院に通院中で、ICS使用中の気管支喘息患者101例で、11指標について検討した。統計手法は、Ward法を用い、距離の測定は平方ユークリッド距離を用いた。

クラスター1は軽症群で、高年齢発症、低IgE値、低好酸球値で、症状は弱く、呼吸機能良好で、ICS量も最も低かった。クラスター2は中等症群で、若年発症、高IgE値、高好酸球値で、症状は中等度、呼吸機能良好で、ICS量は中等度であった。クラスター3は重症群で、若年発症、低IgE値、低好酸球値で、症状は残存しており、呼吸機能不良で、ICS量は最も高用量であった。

今回、予備的なクラスター解析では、方法論的に特定の問題点は抽出されなかった。今後、約600症例を目標とし、気道炎症指標として呼気一酸化窒素濃度や、血清ペリオスチン値を含み、呼吸機能指標として強制オシレーション法を含む本解析を行う。より詳細に重症喘息群の特徴が明らかになり、喘息死を減少させることに寄与する情報が得られるものと想定される。

A. 研究目的

近日、恣意性無く、臨床的特徴から、喘息患者をグループ化するクラスター解析が行われ、複数の母集団での結果が報告されている。

最初の大規模なクラスター解析は、英国でHaldarらによって行われた(Am J Respir Crit Care Med. 2008)。その後、米国での重

症喘息研究群であるSARPにエントリーされた症例を対象とした大規模解析(Moore WC AJRCCM 2010)、欧州でのpopulation based研究(Sirous V. ERJ 2011)、韓国での検討(Kim TB. 2012 ERJ 2012)が相次いで行われた。

これらの既報における検討項目を表1にま

とめた。患者背景としては、BMI と発症年齢が含まれ、その他症状、呼吸機能、アトピー素因は共通に検討されている。

同定されたクラスターを特徴づける項目には、発症年齢、アトピー素因、重症度が共通に含まれている。一部の検討では肥満の関与が示唆されている (表 2)。

一方、気道炎症はその程度、質的特徴が喘息病態の多様性をもたらすとされているが、検討項目として気道炎症指標を含む検討は少ない。また、近日強制オシレーション法による吸気と呼気の呼吸相におけるリアクタンス指標の差は、肺構造の構築変化を示唆する指標として注目されている。

今回、当研究班では、喘息死減少のために重症喘息群の特徴付けを行うことを目的として、わが国の多施設共同研究としてクラスター解析を行う予定である。本解析では、上記の気道炎症指標や、呼吸リアクタンス指標を含める予定であるが、今年度は、本解析にむけて、指標と症例数を限定した単施設症例におけるクラスター解析を行い、本解析にむけて問題点の有無を検討することとした。

表 1. 既報のクラスター解析の特徴

	Haldar P. AJRCCM 2008	Moore WC. AJRCCM 2010	Siroux V. ERJ 2011	Kim TB. ERJ 2012
指標数	約20	34	19	15
症例数	184 (軽症) 187 (重症)	726	641 +1895	724 +1843
選択基準	ATS 重症喘息	SARP	population based	AHR, 可逆確認例
喫煙歴	10 p-y 未満			含む
基本統計	性別、年齢 BMI、 発症年齢	性別、年齢、 人種、BMI 発症年齢 罹病期間	性別、年齢、 BMI、 発症年齢	性別、年齢、 BMI、 発症年齢 喫煙歴
使用薬剤	含む OCS使用	含む	含む	含む
症状管理	救急入院	複合指標	複合指標	救急入院
呼吸機能	PEF変動、 可逆性、post BD FEV1	Pre/post BD FEV1	FEV1	FEV1 AHR
アトピー	アトピー	皮膚テスト 陽性数	総IgE RAST ブリック	総IgE ブリック 白血球分画
気道炎症	喀痰好酸球 FeNO			

表 2. 既報のクラスターの特徴

	Haldar P. AJRCCM 2008	Moore WC. AJRCCM 2010	Siroux V. ERJ 2011 (ECRHS)	Kim TB. ERJ 2012 (COREA)
1	若年発症 アトピー型	若年発症 アトピー型 受診少	小児発症 アトピー型 症状多	成人発症 喫煙者 FEV1良
2	肥満 非好酸球炎症	若年発症 アトピー型 受診多	成人発症 女性優位 症状多	成人発症 FEV1低
3	若年発症 非好酸球性 症状多	成人発症 肥満女性 症状多	アトピー型 症状少	若年発症 アトピー型
4	成人発症 好酸球性	重症 可逆的	非アトピー型 症状少	成人発症 軽症
5		重症 非可逆的		

B. 研究方法

対象は、帝京大学医学部附属病院に通院中で、ICS 使用中の気管支喘息患者 101 例で、症例数の 1/10 を目安として 11 指標について検討した。検討指標を表 3 に示す。

統計手法は、Ward 法を用いた。距離の測定は平方ユークリッド距離を用いた。

表 3. 対象者の特性の男女間の比較

	男性 (N=42)	女性 (N=59)
年齢	59.5±17.1	59.1±14.3
%FEV1	81.3±28.5***	98.3±19.0
末梢血好酸球%	5.21±3.97	4.73±3.89
末梢血好酸球数	320±263	331±301
血清総IgE	705±1376	475±806
ICS量 (FP換算)	579±260	541±283
経口PSL量 (mg)	1.29±3.11	1.03±3.57
罹患年数	16.8±16.8	15.6±12.8
発症年齢	37.9±27.1	40.2±21.0
ACT	21.4±4.07	21.9±3.47

平均値±標準偏差 ***p<0.001

C. 研究結果

男女別の患者背景を表 3 に示す。今回の検討では、%FEV1 が男性で有意に低値であった。

Ward 法による再調整された距離クラスター結合を 18 にした時に 3 群のクラスターが同定された (図 1)。

クラスター1 は、高年齢発症、低 IgE 値、低好酸球値で、ACT が高く症状は弱く、呼吸機能良好で、ICS 量も最も低く、軽症群と考えられる。

クラスター2 は、若年発症、高 IgE 値、高

好酸球値で、ACT は中等度、呼吸機能良好で、ICS 量は中等度であり、中等症群と考えられる。

クラスター3は、若年発症、低 IgE 値、低好酸球値で、ACT は最も低く、呼吸機能不良、ICS 量は最も高用量で、重症群と考えられた。

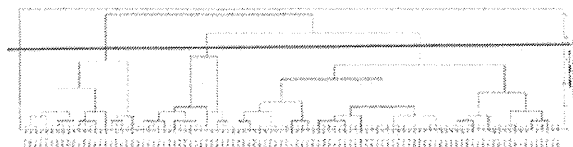


図 1. クラスター分析におけるデンドログラム

表 2. 3クラスターの各特性の比較

項目	Cluster 1 (N=61)	Cluster 2 (N=18)	Cluster 3 (N=22)	p value
年齢	60.7±16.0	50.6±11.3	62.5±14.7	.026
性比(女%)	59	61.1	54.5	.908
%FEV1	93.3±24.3	96.3±19.5	81.5±28.2	.104
末梢血好酸球%	4.15±2.81	10.28±4.01	2.73±2.43	.000
末梢血好酸球数	271±196	699±352	176±157	.000
総IgE	325±409	1721±2093	310±384	.000
ICS量 (FP換算)	480±242	522±269	795±226	.000
経口PSL量 (mg)	0.25±1.09	0.28±1.18	4.32±6.01	.000
罹患年数	11.4±09.9	12.8±10.0	31.6±17.8	.000
発症年齢	45.8±22.4	27.2±22.8	30.7±21.8	.002
ACT	22.9±2.76	21.4±2.89	18.5±4.68	.000

ACT: 喘息コントロールテスト (25 点満点)
 平均値±標準偏差

D. 考察

今回予備的検討として、限定的な症例数と検討項目の中でクラスター解析を行い、実際に 3 群に分類可能であった。

今回の検討では、クラスター3 が重症群として同定されている。このようなクラスターは、Haldar らの検討におけるクラスター3 と類似しており (表 2)、比較的アトピー素因が弱く、非好酸球性炎症の傾向を有することが

特徴的であった。ステロイド抵抗性喘息である、好中球性 (neutrophilic)、あるいは乏顆粒球性喘息 (paucigranulocytic) に対応する可能性もある。

今後、約 600 症例を目標とし、気道炎症指標として呼気一酸化窒素濃度や、血清ペリオスチン値を含み、呼吸機能指標として強制オシレーション法を含む本解析を行う予定である。より詳細に重症喘息群の特徴が明らかになり、喘息死を減少させることに寄与する情報が得られるものと想定される。

また、症例数に応じて、喫煙/非喫煙、小児期/成人発症等に分けた母集団でのサブ解析も有用である可能性があり、複数のアプローチでクラスター解析を行う予定である。

E. 結論

クラスター解析を行うにあたり、予備的検討で特段の問題点は抽出されなかった。次年度には本解析の結果を報告する予定である。

G. 研究発表

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)
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ダニアレルゲン(Der 1)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Der 1量が1pg/mlまで測定可能な高感度蛍光ELISA法を確立した。また臨床研究から成人ダニアレルゲン感作喘息では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た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個人曝露量は喘息重症度や肺機能と関連することを確認した。本年度は成人ダニ感作喘息を対象として、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:マイクロガード®)または布団用掃除機ノズルを使用、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実施し、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量を測定して、以下の内容について検証を行った。研究1・環境整備介入方法の一つとして布団用掃除機ノズル使用の有用性についての検討、研究2・環境整備介入により長期管理の抗炎症薬としてのICSの減量・中止が可能かについての検討、研究3・有効性の高い環境整備方法・1)温湿度管理、2)環境整備指導内容の優先度に関する検討、研究4・環境中ダニアレルゲン曝露回避のための効果的な環境整備の実施に自我状態が及ぼす影響について検証した。結果、研究1・シーツ介入群では1年後の寝具、寝室、2年後の寝具でのDer 1量が有意に低下し、ノズル介入群では1年後の皮膚、2年後の寝具で有意に低下した。臨床症状が改善した症例ではシーツ介入群、ノズル介入群ともに介入後のDer 1量が減少する症例が多かった。研究2・高用量ICSを使用し、介入後のDer 1量が減少した症例では、臨床症状の改善を認めたが長期間の無症状期間が得られず、ICSの減量は不可能であった。中用量以下のICSを使用し、寝室のDer 1量の減少が維持されている症例のうち57.1%がICSの減量・中止後1年間で臨床症状の悪化を認めなかった。ICS減量・中止後に臨床症状が悪化した症例では介入後の寝具・寝室のDer 1量が減少しなかった。研究3・1)寝室の湿度が50%以下である症例では皮膚、寝具のDer 1量が有意に低値であった。秋から冬に湿度が上昇する寝室の症例では冬季の皮膚、寝具のDer 1量が有意に多かった。2)寝室Der 1量が減少するために有効な室内環境整備内容についての多変量解析では①週1回以上の寝具への掃除機かけを行う、②床がフローリングである、③寝室で掃除機をかける前の床の水拭きをする、④床の乾拭きをする、の順に重要であることが示された。研究4・介入後にDer 1量が減少する症例では「自由な子供の自我状態」の点数が有意に高値であるという結果が得られた。

以上の結果から、成人アトピー型喘息においても環境整備介入によりDer 1曝露量が減少

し、その状態が維持できることで臨床症状が改善する。Der 1 量減少が維持できた症例では ICS の減量が可能である。しかし、環境整備は防ダニシーツ・カバー使用のみではなく、寝室全体の環境整備が必要であること、布団用掃除機ノズル使用による環境整備も継続が必要であることが明らかとなった。成人では生活様式の多様性から環境整備の継続が難しい場合があるが、エゴグラムの解析結果から個人の特性に合わせた環境整備指導を行うことより将来のテーラーメイド医療に貢献する可能性がある。

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。従来の掃除機法は必ずしも個人曝露量を反映しているとは限らず、ダニアレルゲンは気道や皮膚を介して体内に入るので空気中や皮膚表面のアレルゲン量を測定する必要があり、そのためには ELISA の高感度化が必要である。我々は従来の ELISA 法において比色法を蛍光法に変更し、さらに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 (Der 1) 量を 1pg/ml まで測定することが可能な高感度蛍光 ELISA 法を確立した。また空気中のアレルゲンは床面や寝具から空気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、Der 1 量を定量する方法を確立した (齋藤明美、他。アレルギー2012;61:1657-64)。

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、成人ダニ感作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(ピークフロー; PEF の週内変動)と相関することを明らかにした。また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った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非介入群と比較して、翌年の同一時期の抗原曝露量が減少し、臨床症状点数が有意に減少し、最低%PEF 値が有意に増加し、環境整備が喘息の管理に有効であることを報告した (Tsurikisawa N, et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9:44-53)。

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、防ダニシーツ使用により寝具、寝室の Der 1 量が減少するのか、環境整備指導により Der 1 量が減少するのかについて明らかではない。また長期的な環境整備の効果により成人喘息の ICS の減量が可能かどうかについて、長期の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十分に検証されていない。さらに合計 32 項目の環境整備チェックリストの中での優先順位、重みづけなどについては解析されていない。

そこで本年度の研究はどのような環境整備法が有効であるかについて (1) 防ダニシーツに対して、布団用掃除機ノズルの有用性の検証、(2) 環境整備介入により長期管理抗炎症薬である

ICSの減量・中止が可能かについて、(3) 1・有効性の高い温湿度管理、2・環境整備指導内容の優先度に関する検討について、(4) 環境整備の実施に影響を及ぼす自我状態についての検討を行った。

B. 研究方法

研究1・環境整備介入方法の一つとして布団用掃除機ノズル使用の有効性の検証：2009年秋季に新規エントリーした成人ダニアレルゲン感作喘息患者49症例を、防ダニシーツ（超極細繊維フトン・枕カバー：ミクロガード®）を使用するシーツ介入群25症例と非介入群24症例に無作為に分類、さらに非介入群（1年間で脱落した5症例を除く）19症例については布団用掃除機ノズルを使用するノズル介入群とし、両群に同様な環境整備指導を実施した。介入後2年間の経過を追跡できたシーツ介入群15症例とノズル介入群11症例を対象とした。介入前、介入1年後、2年後の秋季（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取するシャーレ法（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箇所にテガダームTMを貼付し、BSA/PBST、室温、16時間で抽出、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、それぞれ高感度蛍光ELISA法でDer1量を測定した。またノズル介入群は基礎研究として布団用掃除機ノズル使用前、直後、2週間後の寝具の表面アレルゲンをテープ法で採取した。環境整備指導は湿気対策、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。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の使用頻度が減少、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ない場合は不変・悪化群と定義した。以上の評価項目と抗原曝露量の変化を比較検討した。

研究2・環境整備介入により長期管理の抗炎症薬としてのICSの減量・中止が可能かについての検討：成人ダニアレルゲン感作喘息患者79症例を対象として、防ダニシーツまたは布団用掃除機ノズルを使用、研究1同様環境整備指導を行った。無症状期間6ヶ月以上の症例はICSを1/2量に減量（ICS:FP200 μ g[換算]以下は中止）し、併用薬は継続して、1年間の臨床経過を追跡した。臨床症状の悪化の基準は①臨床症状が週1回以上ある、②吸入 α 刺激薬使用が週1回以上ある、③運動を含む活動制限がある、④%FEV₁または%PEFが80%未満である、⑤%PEF週内変動が20%以上である、項目のうち1つ以上当てはまる症例と定義した。研究1と同様に介入前、介入1年後、ICS減量または中止1年後にDer1量を測定して抗原曝露量と臨床所見の関係を比較検討した。

研究3・有効性の高い環境整備方法・1)温湿度管理、2)環境整備指導内容の優先度に関する検討：1)成人ダニアレルゲン感作喘息患者61症例を対象として、秋季(8-10月)、冬季(12-翌年2月)に研究1と同様Der1量を測定、同時期に寝室の温度・湿度を測定し、温湿度と抗原曝露量の関係を解析した。2)成人ダニアレルゲン感作喘息患者63症例を対象として、防ダニシーツまたは布団用掃除機ノズルを使用し研究1同様環境整備指導を行った。介入前、介入1年後に研究1同様Der1量を測定し、介入1年後のDer1量を介入前のDer1量で除した値が1以下（1年後/前Der1量<1）を減少群、1以上を増加群と定義し、Der1量が減少することに影響する環境整備チェックリストの32項目の優先順位について多変量解析を用いて解析した。

研究4・環境中ダニアレルゲン曝露回避のための効果的な環境整備の実施に自我状態が及ぼす影響：当院通院中の成人ダニアレルゲン感作喘息患者のうち環境整備指導を受けた本人が掃除に携わり、その前後1年以上の経過で寝具