

表面の Der 1 量を測定し、かつ、自己成長エゴグラム (Self Grow-up Egogram ; SGE) に回答した 51 症例を対象とした。エゴグラムは各自我状態である批判的な親の自我状態 (Critical Parent ; CP)、大人の自我状態 (Adult ; A)、自由な子供の自我状態 (Free Child ; FC)、養護な親の自我状態 (Nurturing Parent ; NP)、従順な子供の自我状態 (Adapted Child ; AC) の点数パターンからへ型：円満パターン (アベレージ)、N 型：献身パターン (ナイチンゲール)、逆 N 型：自己主張パターン (ドナルドダック)、V 型：葛藤パターン (ハムレット)、W 型：苦悩パターン (ウェルテル)、M 型：明朗パターン (アイドル)、右下がり型：頑固パターン (ボス) に分類した (表 2)。全症例に超極細繊維フトン・枕カバー使用し、環境整備指導を行った。2010 年秋 (8-10 月) と 2011 年の秋 (8-10 月) の同時期 (1 ヶ月以内) に研究 1 同様に Der 1 量を測定した。2012 年春 (4-6 月) に SGE による調査を実施、Der 1 量の変化と SGE の結果とを比較検討した。

倫理面への配慮—以上の研究はヘルシンキ宣言を遵守して遂行し、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・①2 年間の経過でシーツ介入群 10 症例、ノズル介入群 8 症例が脱落したため、解析対象はシーツ介入群 15 症例、ノズル介入群 11 症例となった (図 1)。現年齢性別はシーツ群：平均 51.0 ± 12.5 (28-73) 歳、男性 6 症例、女性 9 症例、ノズル群：平均 49.9 ± 17.4 (30-73) 歳、男性 3 症例、女性 8 症例であった。喘息の発症年齢はシーツ介入群：平均 30.2 ± 20.3 (1-66) 歳、ノズル介入群：平均 34.5 ± 17.6 (1-70) 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 2012 の治療 Step に基づいて分類し、Step 1/2/3/4 がシーツ介入群で 0/3/5/7、ノズル介入群で 0/2/4/5 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、調査時ともにシーツ介入群、ノズル介入群で有意差を認めなかった。②布団用掃除機ノズルの基礎検討では掃除機かけ前は平均 22.2 ng/m^2

と介入前 2 年間と差がなかったが、掃除機かけ直後平均 10.9 ng/m^2 ($p < 0.05$)、2 週間後には平均 4.61 ng/m^2 ($p < 0.01$) に低下した (図 2)。③シーツ介入群では 1 年後の寝具 ($p < 0.01$)、寝室 ($p < 0.01$)、2 年後の寝具 ($p < 0.05$) 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 ($p < 0.05$)、2 年後の寝具 ($p < 0.05$) で有意に低下した (図 3)。④介入前と比較して介入 1 年後、2 年後の Der 1 量が減少した症例の割合を検討した結果、シーツ群では 1 年後には皮膚、寝具、寝室それぞれ 60%、73%、67% 存在したが 2 年後には 53%、67%、60% に減少した。ノズル群においても 1 年後には皮膚、寝具、寝室 73%、64%、73%、2 年後には 64%、64%、64% とシーツ群と同様であった。しかし介入 1 年後から 2 年後にかけて Der 1 量の減少が維持できた症例の割合はシーツ群で皮膚、寝具、寝室それぞれ 33%、47%、53% であるのに対し、ノズル群は 55%、55%、55% とノズル群の方が多かった (図 4)。この結果から布団用掃除機ノズル使用による環境整備は長期間継続することで Der 1 量が減少することを示している。⑤臨床症状点数はシーツ介入群、ノズル介入群ともに介入後に有意に減少した (図 5)。シャワー設置期間の最低 %PEF 値は介入 2 年後のシーツ群で有意に増加 ($p < 0.05$) したが、ノズル群では有意差は認めなかった (図 6)。

研究 2・①成人ダニアレルギー感作喘息患者 79 症例を対象として、1 年間以上 Der 1 量の測定が可能であった症例は 63 症例であった。6 ヶ月以内に臨床症状があり、ICS の減量が不可能であると判断した症例は 26 症例 (減量不可能群：41.3%) で、6 ヶ月間以上臨床症状を認めない 37 症例の内、ICS 未使用の 1 例を除き、36 症例は ICS 量を 1/2 量に減量、低用量の ICS 使用症例は中止とした。1 年間の経過観察のうち 1 例が脱落し、1 年以内に臨床症状の悪化を認めた悪化群 15 症例 (42.9%)、臨床症状の悪化を認めない非悪化群 20 症例 (57.1%) を解析対象とした (図 7)。②現年齢は悪化群、非悪化群、減量不可能群でそれぞれ平均 52.2 ± 13.4 歳、平均 45.4 ± 14.0 歳、平均 51.0 ± 14.6 歳であった。性差はなく、喘息発症年齢は悪化群、非悪化群、減量不可能群でそれぞれ平均 28.5 ± 20.3 歳、平均 25.5 ± 16.6 歳、平均 33.8 ± 22.1 歳であった。

また罹病期間は悪化群、非悪化群、減量不可能群でそれぞれ平均 21.8±17.8 歳、平均 19.1±13.2 歳、平均 17.4±16.2 歳と有意差は認めなかった。喘息重症度は Step1/2/3/4 が悪化群 0/3/8/4、非悪化群 0/9/7/4、減量不可能群 0/6/7/13 と減量不可能群で Step4 が多い傾向があった。③減量前の ICS 一日使用量は減量不可能群で有意に高用量であった(図 8)。各試料中の Der 1 量の経過では悪化群は皮膚、寝具、寝室ともに Der 1 量が減少しなかった。非悪化群は寝具、寝室の Der 1 量が介入 1 年後有意に減少し、ICS 減量後も持続していた。減量不可能群は寝室の Der 1 量が減少していたが、臨床症状点数は減少したものの残存し ICS 減量ができなかった(図 9)。

研究 3・1) 温湿度管理：①秋から冬への湿度はシャワー設置期間中の最高湿度、最低湿度、朝平均湿度、夕平均湿度いずれも有意($p<0.001$)に低下したが、冬季に上昇する寝室も存在した。またダニの育成ができないと言われている湿度 50%以下の寝室が秋には 1 例も認めなかった(図 10)。②秋から冬への Der 1 量は皮膚($p<0.05$)、寝室(100cm)($p<0.01$)、寝室(床)($p<0.01$)で有意に低下したが寝具(敷布団)では有意差がなく、冬季に Der 1 量が 10 倍以上増加する寝具も認められた。(図 11)。③冬季の寝室の湿度と Der 1 量の関係を検討すると、寝室の湿度 50%以下の症例は 50%以上の症例に比べ、皮膚($p<0.01$)、敷布団($p<0.01$)の Der 1 量が有意に低かった(図 12)。④秋から冬への湿度変化と冬の Der 1 量の関連については、秋から冬に低下し冬が 50%以下の群、低下するが冬 50%以上の群、秋よりも増加し冬 50%以上の群、この 3 群の間で皮膚($p<0.01$)、敷布団($p<0.01$)の Der 1 量に有意な関係が認められた。すなわち、秋から冬にかけて湿度が増加しさらに冬の湿度が 50%以上の症例では Der 1 量が高値であることが示された(図 13)。

2) 環境整備指導内容の優先度に関する検討：①寝室 Der 1 量減少に関与する因子に対する単変量解析では 1・週に 1 回以上、寝具に直接掃除機をかける、2・掃除機をかける前に床の拭き掃除をするが有意な因子として抽出された($p<0.05$)。多変量解析では 1・週に 1 回以上、寝具に直接掃除機をかける($p<0.01$)、2・床はフ

ローリングである($p<0.05$)、3・掃除機をかける前に床の拭き掃除をする($p<0.05$)、4・床を化学雑巾やモップで乾拭きをする($p<0.05$)が有意な因子として抽出された(表 3)。②寝具 Der 1 量減少に関与する因子に対する単変量解析では 32 項目の環境整備チェックリスト内の項目では有意差のある因子は抽出できなかった。多変量解析で検討すると 1・週に 1 回以上、寝具に直接掃除機をかける($p = 0.015$)、2・窓を数回開けて換気する($p < 0.01$)、3・床を化学雑巾やモップなどで乾拭きをする($p = 0.01$)、4・ベッドメイキング時に窓を開放する($p < 0.05$)、5・布製のソファは置いてない($p < 0.05$)、6・カーテンや壁にも月に 2~3 回掃除機をかける($p < 0.05$)が有意な因子として抽出された(表 4)。

研究 4・①全 51 症例の寝具 Der 1 量の変化を検討、1 年後に寝具 Der 1 量が 50%以下に減少した症例は 15 症例、50%以上増加した症例は 22 症例であった。②寝具 Der 1 量減少群と増加群のエゴグラムパターンの比較では Der 1 減少群では最も M 型が多かった(46.7%)。また増加群と比較して M 型、逆 N 型、右下がり型が多い傾向を認めた。一方で Der 1 量増加群では V 型が認められ、M 型、N 型、W 型が比較的均等に認められた(図 14)。③エゴグラムの比較では減少群が増加群と比較して FC(free child)すなわち「自由な子供の自我状態」の点数が有意($p<0.01$)に高値であった(図 15)。

D. 考察

アレルゲン回避が臨床症状を改善すると一般的には考えられているにも関わらず、特定の一つの物理的または化学的対策の利用を支持するエビデンスは非常に少ない。特に成人における鼻炎や喘息に関してはマットレスカバー、高性能粒子空気フィルタを利用するだけの、ダニアレルギーおよびペットアレルギー対策は推奨できないと考えられている。しかし、Platts-Mills の総説では 90%以上の抗原回避は臨床的に有効であると考えられていることから、アレルゲンの個人曝露量が確実に減少すれば臨床効果が得られる可能性がある。これまでの我々の臨床研究の結果から、防ダニシーツを使用し、1・ふとん・ベッドカバーを週 1 回は洗う、2・ふとん・ベッドの表面に週 1 回は掃除機掛けをする、

3・掃除機掛けの前に床（フローリング、畳）の水拭きをする、4・週1回は掃除機掛けをする、5・カーペットは取り除くか、できなければ週1回以上掃除機掛けをする、6・ぬいぐるみを置かない、布製の家具は置かない、7・ペットを室内に入れない、の7項目の環境整備指導を行うと成人アトピー型喘息においても寝具、寝室のDer 1量が減少し臨床症状が改善し、肺機能(%PEF)が上昇することを初めて確認し、AACI誌に報告した（参考論文1）。過去の海外報告では成人アトピー型喘息についてはこのような環境整備によるinterventionは否定的な研究成果が多い。我々の研究では従来の掃除機法ではなく、テープ法やシャーレ法を用いて就寝中に抗原を吸入することを想定した抗原の定量法としてのテープ法や寝室全体の抗原量を反映するシャーレ法を用いて抗原を採取し、高感度ELISA法を用いることで微量なDer 1量を定量したことにより得られた結果であると考えられる。また我々の結果にも示したように防ダニシートを使用するだけでは寝具の抗原量を減少させることは難しく、寝室全体の環境整備を同時に行うことで寝具の抗原量が減少することが明らかとなった。検体の採取法、測定法が厳密であることが臨床的効果を反映したと考えられる。

成人のダニ感作喘息で喘息重症度が中等症以下の症例では環境整備介入によりDer 1曝露量が減少かつ維持できる症例においてはICSの減量・中止が可能であることが示された。重症喘息では抗原回避により喘息症状が軽減しても長期間消失に至らないこともあり、ダニアレルゲン曝露以外の誘因による喘息発作もあることから、抗原回避によりDer 1量が減少した後もICSの減量が難しいことも推測される。

これまでの我々の研究結果から抗原回避の方法として防ダニシート使用のみでは寝具、寝室のDer 1量は減少しないことが明らかとなった。さらなるダニ抗原を減少させる効率のよい整備方法の開発として、ふとん用掃除機ノズルを使用、環境整備指導を行ってきた。今回の結果から布団用掃除機ノズルの使用により寝具Der 1量を減少させる可能性があるが、寝具の掃除機かけを長期間継続する必要性が示唆された。成人はさまざまな環境で生活しており、今回の対象となった成人喘息の患者さんは全例が抗原回

避、環境整備の重要性を理解していたが、実際には環境整備は「なかなか思うように実施できない」と実感している症例も多く、その理由として「仕事が忙しい」「家族の介護がある」など、成人では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、また環境整備指導に対するモチベーションは時間とともに維持できなくなる症例が多いことも明らかとなった。今回のSGEと抗原量の変化を検討するとDer 1量が50%以下に減少した症例では「自由な子供の自我状態」の点数が有意に高値であった。この結果から成人においては環境の変化による心理的、肉体的負担が増加した際にストレス回避が柔軟にできる症例が環境整備を継続できる可能性が示唆された。来年度には環境の変化によりあるいは経時的にSGEが変化するのかについて、またその変化が抗原量の変化と関連するかどうかについて検討する予定である。成人アトピー型喘息においても環境整備は重要であることを示した。抗炎症薬であるICS治療を前提としても環境整備を行うことで抗原量が減少した場合、重症度が中等症以下の喘息症例においては治療薬減量に貢献する可能性があり、良好な予後が期待できるとともに将来の医療経済にも貢献する可能性がある。

E. 結論

成人アトピー型喘息では環境整備介入によりDer 1曝露量が減少し、継続することで臨床症状が改善する。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。しかし、環境整備は防ダニシート・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についても継続が必要である。成人では生活形態の多様性から環境整備の継続が難しい場合があるが、エゴグラムの解析から将来のテーラーメイド医療に発展する可能性がある。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)Horiguchi Y, Tsurikisawa N, Harasawa A, Oshikata C, Morita Y, Saitoh H, Saito I, Akiyama K. Detection of Pulmonary

- Involvement in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA) with 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Allergol Int.* 2014; 63: 121-123
- 2) Tsurikisawa N, Saito A, Oshikata C, Nakazawa T, Yasueda H, Akiyama K. Encasing bedding in covers made of microfine fibers reduces exposure to house mite allergens and improves disease management in adult atopic asthmatics. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 9: 44-53
- 3) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. Decreases in the numbers of peripheral blood regulatory T cells, and increases in the levels of memory and activated B cells, in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. *J Clin Immunol.* 2013; 33: 965-976
- 4) Oshikata C, Tsurikisawa N, Saito A, Watanabe M, Kamata Y, Tanaka M, Tsuburai T, Mitomi H, Takatori K, Yasueda H, Akiyama K. Fatal pneumonia caused by *Penicillium digitatum*: a case report. *BMC Pul Med.* 2013; 13: 16-19
- 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; 6: 26-31
- 6) Saito H, Tsurikisawa N, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. Increased interleukin-27 production by antigen-presenting cells promotes regulatory T cell differentiation and contributes to inducing a remission in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 161 S2: 66-74
- 7) 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美、秋山一男. 室内環境アレルゲンと対応のコツ. *薬局.* 2014; 65: 451-456
- 8) 押方智也子、釣木澤尚実、三井公彦、大森智子、瀧川政和、角田裕子、粒来崇博、堀田綾子、齋藤生朗、秋山一男. リンパ腫様肉芽腫症様の画像経過をたどった肺原発リンパ上皮腫様癌の1例. *日本呼吸器学会誌.* 2013; 2(3): 316-320
2. 学会発表
- 1) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、粒来崇博、渡井健太郎、南崇史、林浩昭、谷本英則、伊藤潤、関谷潔史、大友守、前田裕二、安枝浩、秋山一男. 環境中ダニアレルゲン曝露回避によるダニ感作成人喘息患者の臨床症状改善には環境整備の継続が必要である. 1. 臨床. 第53回日本呼吸器学会学術大会. 2013.4.19-21. 東京
- 2) 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. 環境中ダニアレルゲン曝露回避によるダニ感作成人喘息患者の臨床症状改善には環境整備の継続が必要である. 2. 患者意識調査. 第53回日本呼吸器学会学術大会
- 3) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、渡井健太郎、南崇史、林浩昭、谷本英則、伊藤潤、関谷潔史、粒来崇博、大友守、前田裕二、長谷川真紀、安枝浩、秋山一男. 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に自我状態が及ぼす影響. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.5.11-12. 横浜
- 4) 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. 防ダニシートまたは布団用掃除機ノズル使用による室内環境整備の効果. 1 基礎. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.29 東京
- 5) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、粒

来崇博、渡井健太郎、福原正憲、南崇史、林浩昭、谷本英則、伊藤潤、関谷潔史、前田裕二、安枝浩、秋山一男. 防ダニシートまたは布団用掃除機ノズル使用による室内環境整備の効果. 2 臨床. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013.11.29. 東京

6) 釣木澤尚実、押方智也子、粒来崇博、渡井健太郎、福原正憲、南崇史、林浩昭、谷本英則、伊藤潤、関谷潔史、前田裕二、齋藤博士、秋山一男. ICS 減量過程において LABA はいつまで必要か? 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.29. 東京

7) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、粒来崇博、前田裕二、安枝浩、秋山一男. ダニ感作成人喘息患者における環境整備効果に寝室掃除機掛け回数が及ぼす影響. 第 44 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会. 2013.7.6. 相模原

8) 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. 寝室の温度・湿度と環境中ダニアレルゲン量の関係. 第 44 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会. 2013.7.6. 相模原

9) 釣木澤尚実、押方智也子、粒来崇博、渡井健太郎、南崇史、林浩昭、谷本英則、伊

藤潤、関谷潔史、大友守、前田裕二、齋藤博士、秋山一男. モストグラフ法における強制オキシレーション法は気道過敏性正常域の喘息症例の末梢気道病変を検出しよう. 第 53 回日本呼吸器学会学術大会. 2013.4.19-21. 東京

10) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、粒来崇博、前田裕二、安枝浩、秋山一男. 環境改善が治療として奏効した *Penicillium* 属によるアレルギー性気管支肺真菌症の一例. 第 44 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会. 2013.7.6. 相模原

11) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、安枝浩、秋山一男. 繰り返しの環境調査が有用であった *Aspergillus niger* による職場関連過敏性肺炎の一例. 第 57 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2013.9.27-28. 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	湿気対策 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	ベッド 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	ベッド マットレスの裏表に掃除機をかけている
6	発生源を減らす 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 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	効 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ない	24	率 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	よ 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	く 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	合理的 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	に 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	掃除する 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		どちらも言えない△：1点

D 和式布団・ベッドはいずれかを選択、32項目64点満点で評価した

表2・自己成長エゴグラム；代表的パターン分類

- ①へ型：円満パターン(アベレージ)：最も円満と言われるパターン。思いやりの心であるNPを頂点とし、適度に責任感を表すCPと冷静客観的な判断力を表すAを兼ね備え、人と温かく交わることができ、節度を持ち一歩は慣れて物事を観察することができる。自分が楽しむFCが人に気を遣うACに比し高いため、ストレスにも上手につきあうことができる。
- ②N型：献身パターン(ナイテングール)：自己犠牲を美德とする人。思いやりの心であるNPが高いため人と温かく交われるが、自分が楽しむFCが人に気を遣うACに比し低いため、苦しくても無理をして人に尽くしがちであり、人と協調することにおいては右に出るものがない程である。
- ③逆N型：自己主張パターン(ドナルドダック)：CPとFCが高いため、目標を持ち楽しんで実行していく人。リーダーに多いパターンであり、ストレスとは縁遠い。しかし、マイペースな側面があるため自分では気づかぬうちに周りにストレスを与えている可能性がある。
- ④V型：葛藤パターン(ハムレット)：高い要求水準を掲げ(CP)、結果に満足できずに反省するACとの間で葛藤しやすい人。自身を肯定するFCがあまりに低い場合は、自らを叱咤激励し続け、その結果うつ病になる可能性がある。
- ⑤W型：苦悩パターン(ウェルテル)：冷静な判断力であるAが高いため、FCで感情を感じる前にAで考えることを先行させて自身をコントロールし、辛い気持ちを表現せずにストレス状態に陥っていることが多く、胃潰瘍などの身体疾患への罹患を検査で指摘されるまで気づかないこともある。
- ⑥M型：明朗パターン(アイドル)：思いやりのNPと遊び心のFCが高いため、人と温かく交われる人。Aが適度に備わっていれば、へ型同様にストレスに陥りにくい望ましいパターンである。
- ⑦右下がり型：頑固パターン(ボス)：責任感を表すCPを頂点としており、面白みには欠けるかもしれないが人から頼りにされる人。あまりにACが低く急峻な右下がりである場合は、頑なで柔軟性に欠け、人の言うことに耳を貸さない行動変容が最も難しいパターンとなる。

表3・寝室 Der 1 量減少に影響を及ぼす因子の解析—ロジスティック解析—

		Exponent	95%confidence interval	p-value
↑ 寝具全般 ↓ 発 ↑ 効率 ↓	ベッドメイキング時に窓を開放	0.800	0.113-5.676	0.82
	月に1~2回、カバーやシーツの洗濯	2.994	0.210-42.704	0.42
	週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける	0.094	0.019-0.453	<0.01
	収納寝具は丸洗い後に使用	1.159	0.270-4.984	0.84
	収納寝具は天日干し後に使用	1.119	0.076-16.427	0.93
	床はフローリングである	0.152	0.030-0.779	<0.05
	高いところから順番に水拭きをする	2.887	0.62-13.449	0.18
	掃除機をかける前に床の拭き掃除をする	0.198	0.047-0.836	<0.05
	床を化学雑巾やモップで乾拭きをする	5.192	1.035-26.055	<0.05

表4・寝具 Der 1 量減少に影響を及ぼす因子の解析—ロジスティック解析—

		Exponent	95%confidence interval	p-value
湿気対策 発生源 ↑ 寝具全般 ↓ 和 ↑ 効率のよい掃除 ↓	窓を数回開けて換気	0.001	0.0000517-0.175	<0.01
	寝室では開放型暖房機器の使用がない	15.827	0.510-491.2	0.12
	植物や水槽、洗濯物、加湿器がない	0.474	0.03-1.397	0.60
	高密度繊維でできた布団カバー使用	0.06	0.003-1.397	0.80
	布製のソファは置いてない	0.000013	0.00000077-0.230	<0.05
	クッションやぬいぐるみは置いてない	0.34	0.12-4.619	0.34
	ベッドメイキング時に窓を開放	29123.4	4.95-1714927	<0.05
	月に1~2回、カバーやシーツの洗濯	0.924	0.035-24.601	0.96
	週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける	0.017	0.001-0.451	0.015
	収納寝具は丸洗い後に使用	2.469	0.280-21.78	0.42
	収納寝具は天日干し後に使用	91.12	0.0000013-612809	0.57
	カバーは寝室以外ではずしている	10.996	0.510-237.1	0.13
	窓を開放して掃除している	0.005	0.00048-57278	0.52
	高いところから順番に水拭きをする	25.291	0.659-970.5	0.08
	掃除機をかける前に床の拭き掃除をする	0.111	0.009-1.378	0.09
	床を化学雑巾やモップなどで乾拭きをする	506.3	4.023-63732.8	0.01
	床を水拭きをしている	9.797	0.389-246.9	0.17
	家具や装飾品を移動して掃除する	0.124	0.007-2.084	0.15
カーテンや壁にも月に2~3回掃除機をかける	0.012	0.000216-0.648	<0.05	

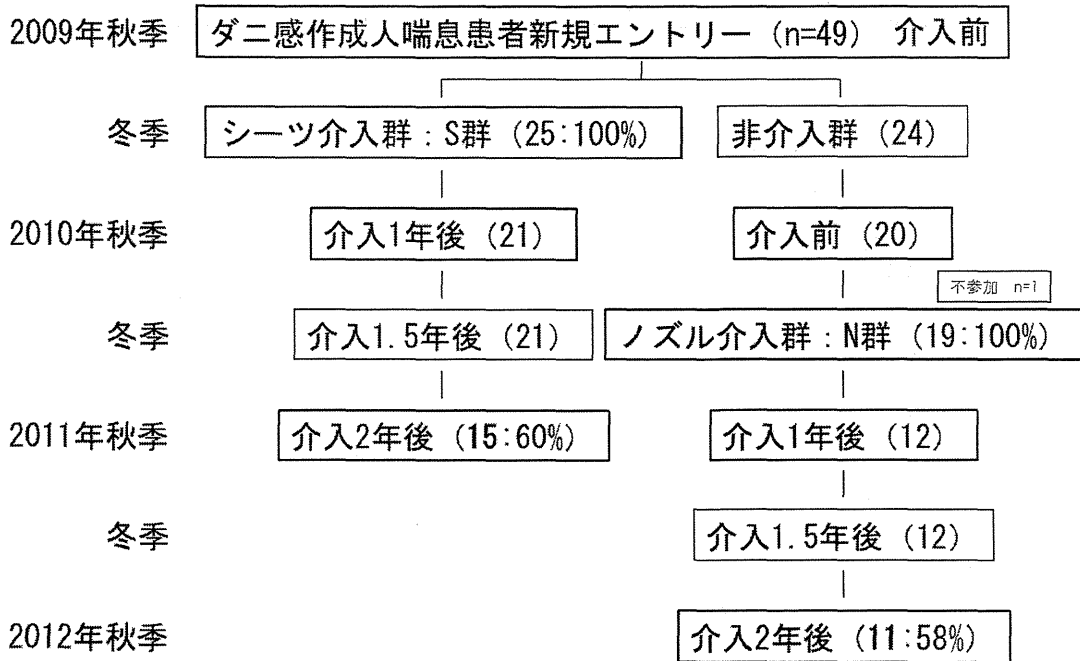


図1・対象と採取時期

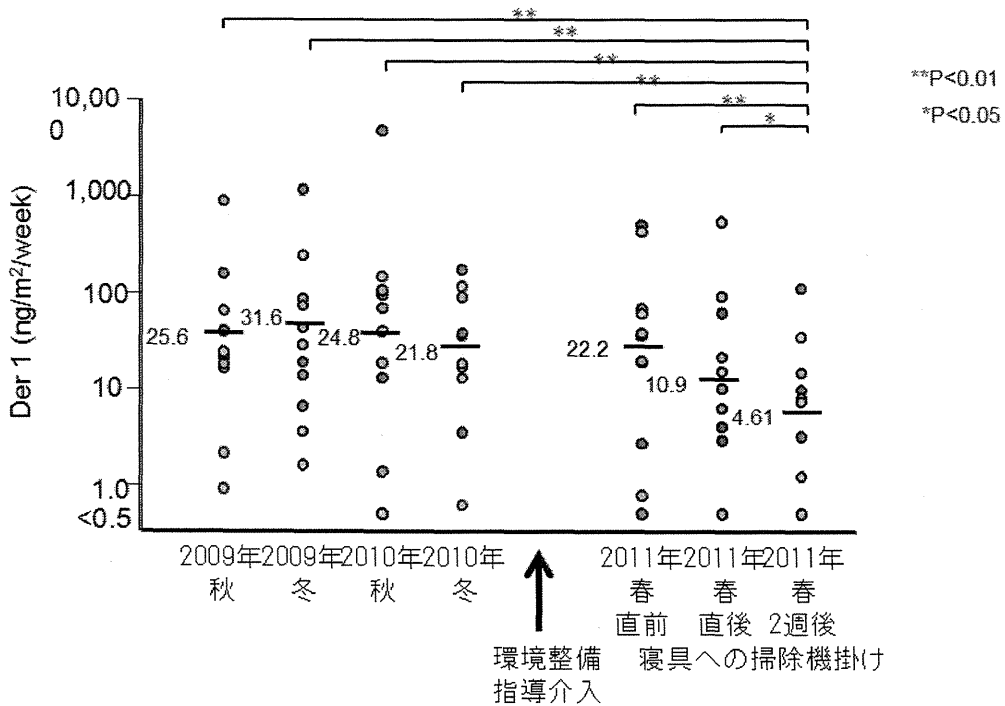


図2・環境整備指導介入前後の寝具 Der 1 量

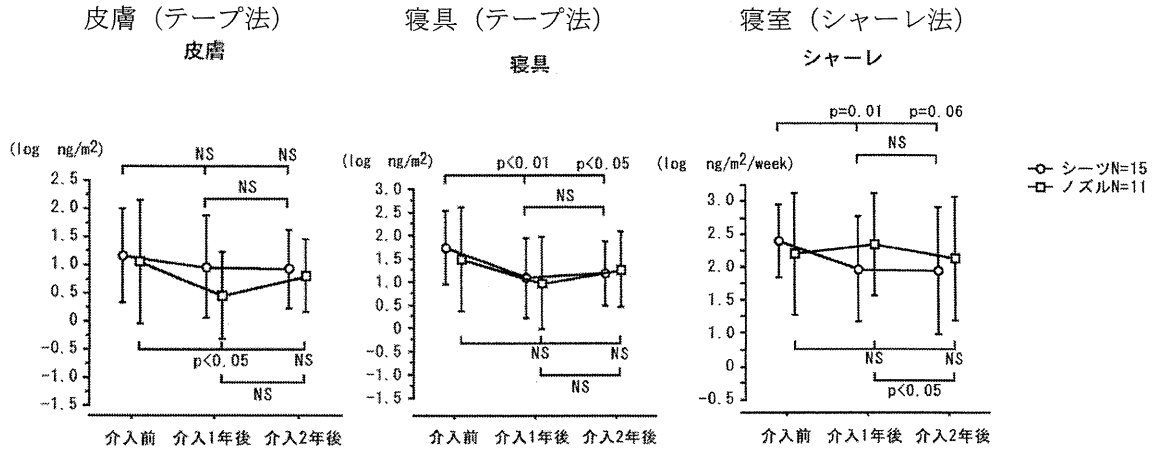


図3・シーツ群、ノズル群の各試料中のDer 1量の変化

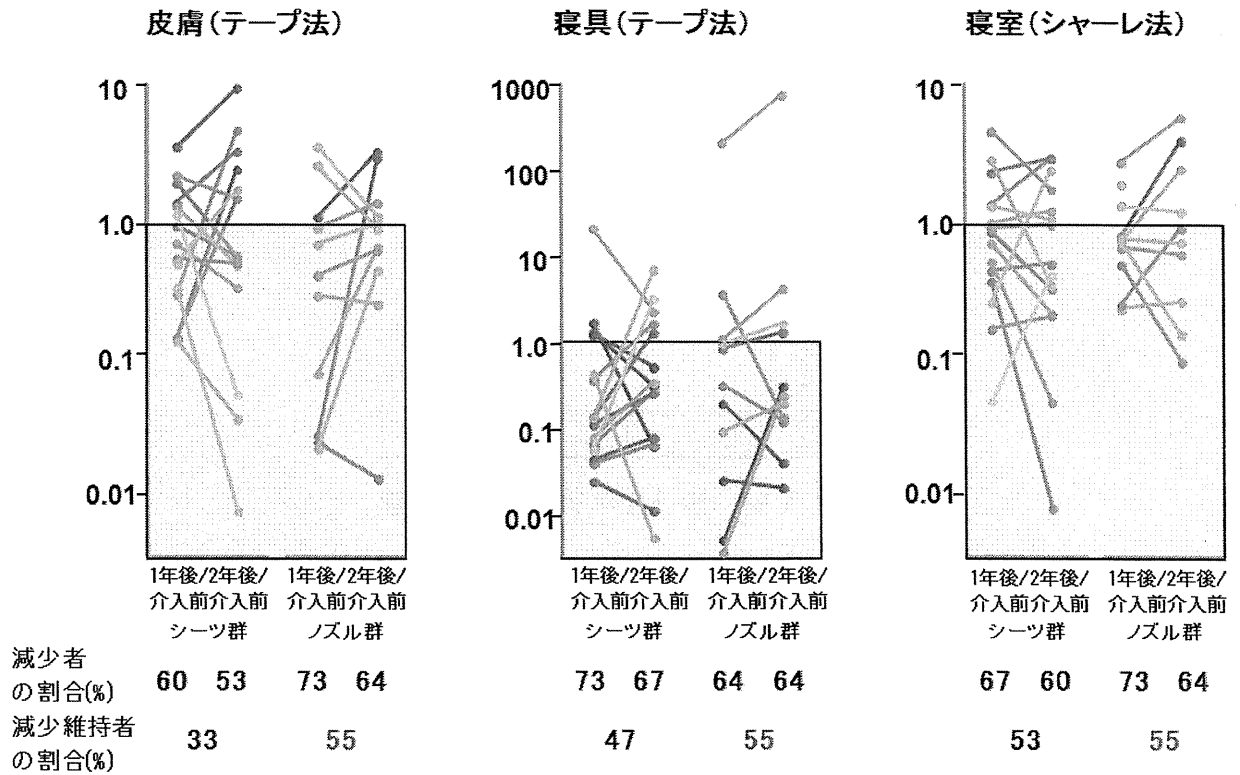


図4・介入後の各試料中Der 1量の減少率(介入後/介入前)

図5・臨床症状点数の変化

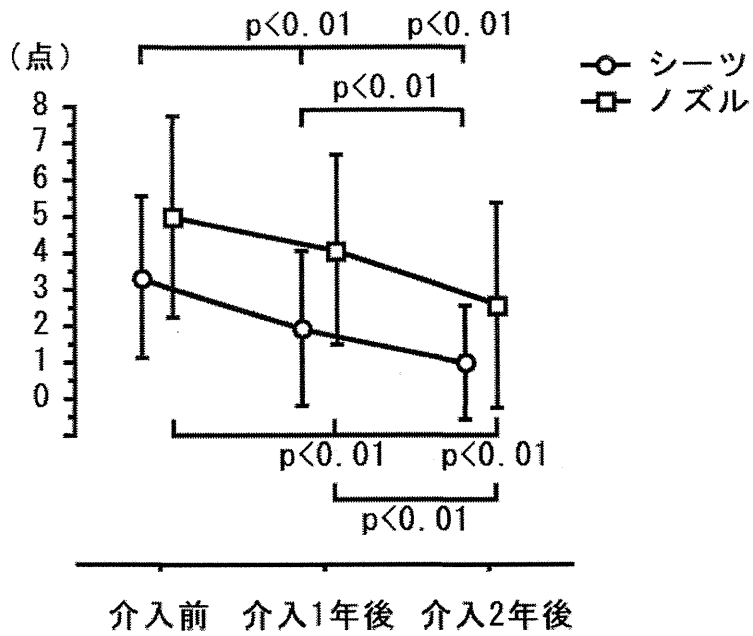


図6・最低%PEF 値の変化

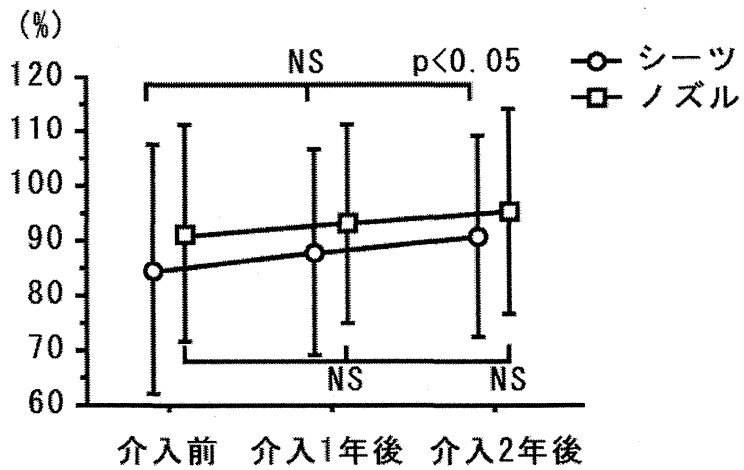


図7・解析対象症例

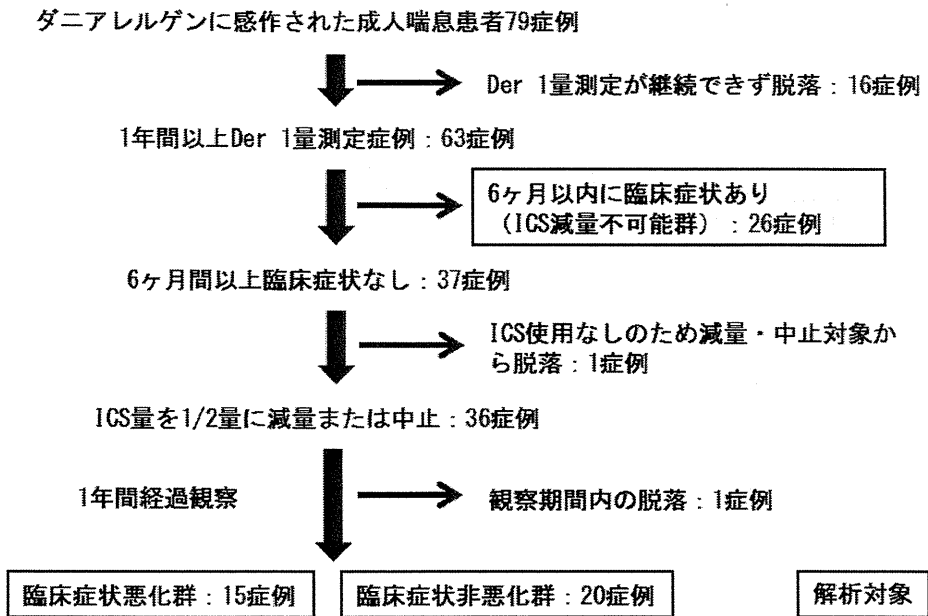
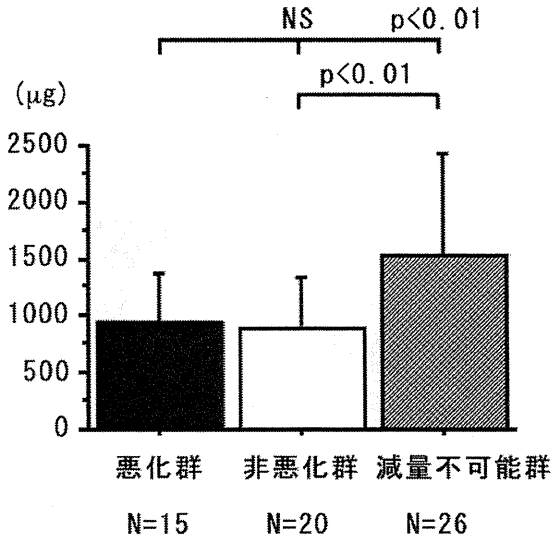


図8・減量前のICS使用量 (CFC-BDP換算)



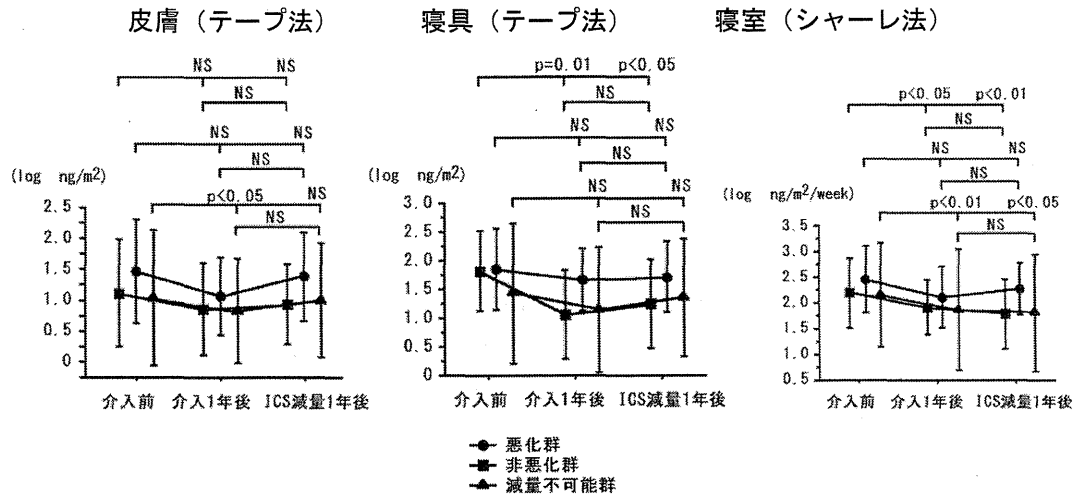


図9・各試料中のDer 1量の経過

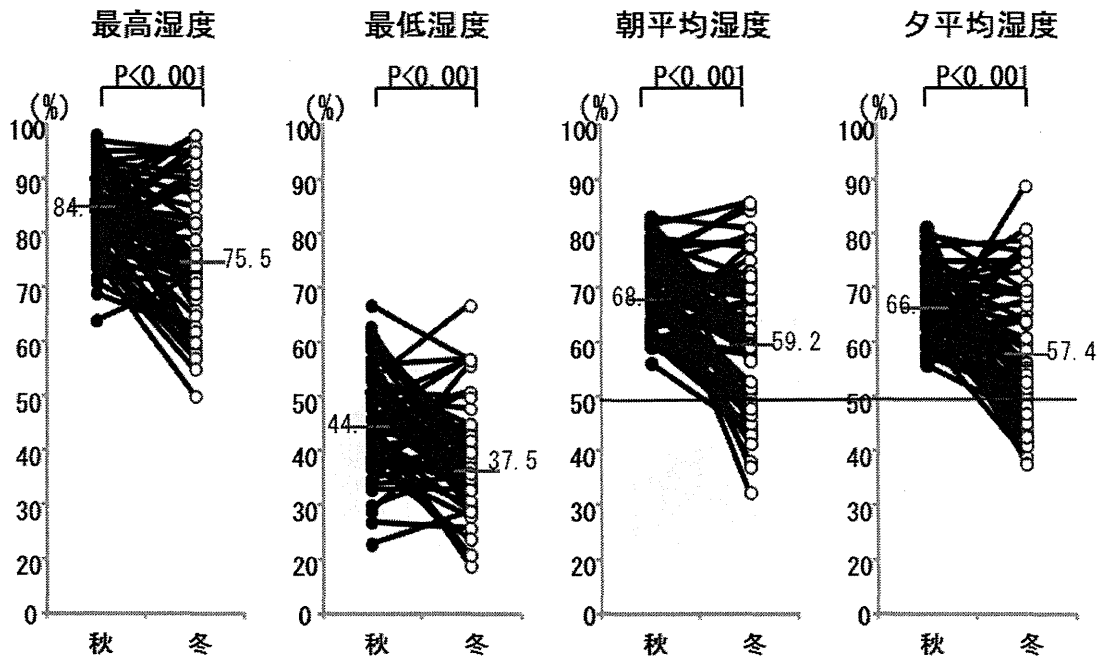


図10・秋から冬への湿度変化

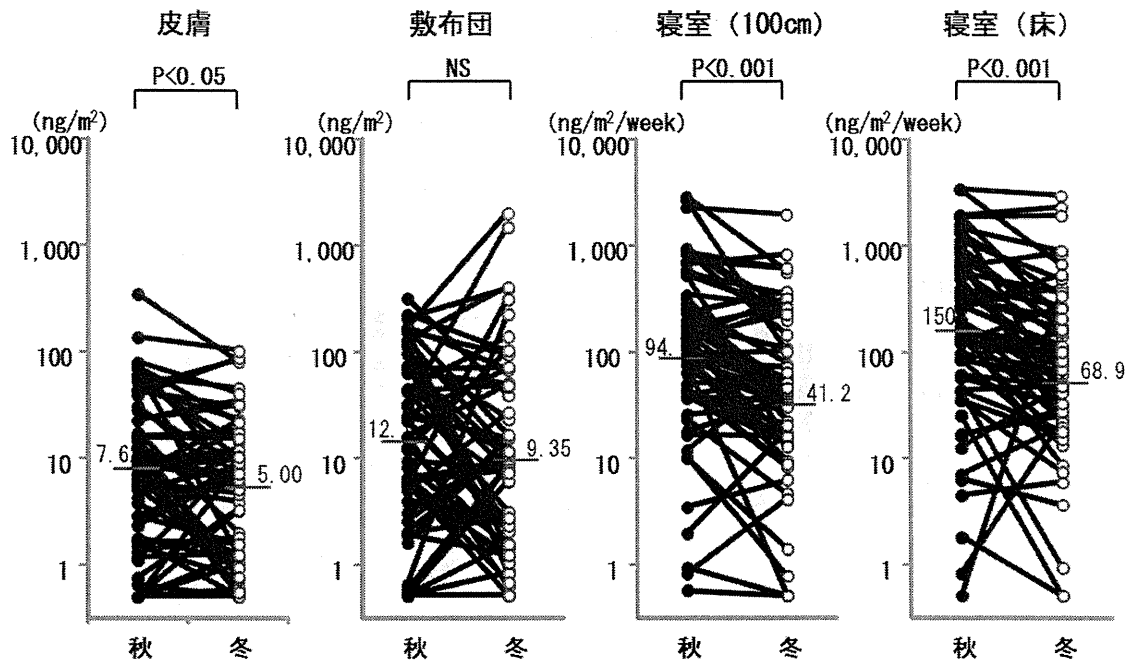


図 1 1 ・秋から冬への Der 1 量変化

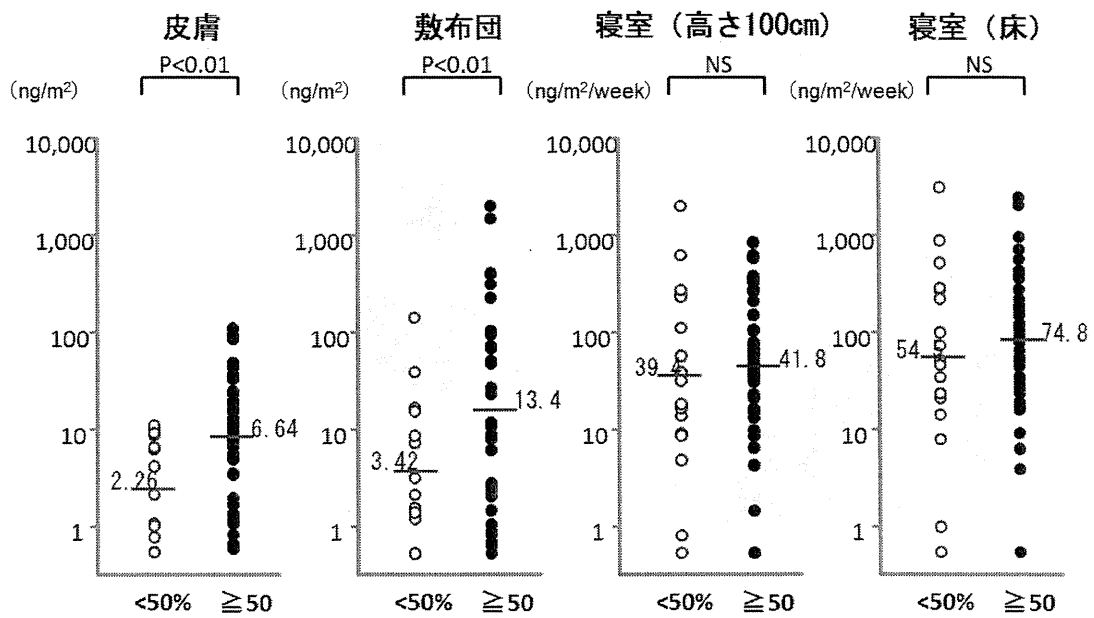


図 1 2 ・寝室の湿度と Der 1 量 (冬)

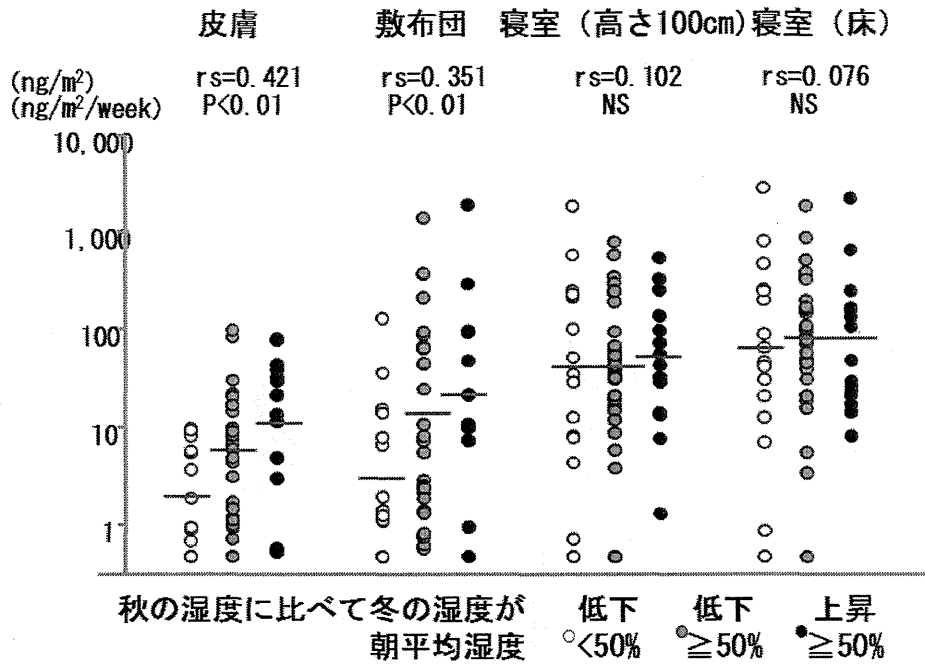


図13・秋から冬への湿度変化と冬のDer 1量

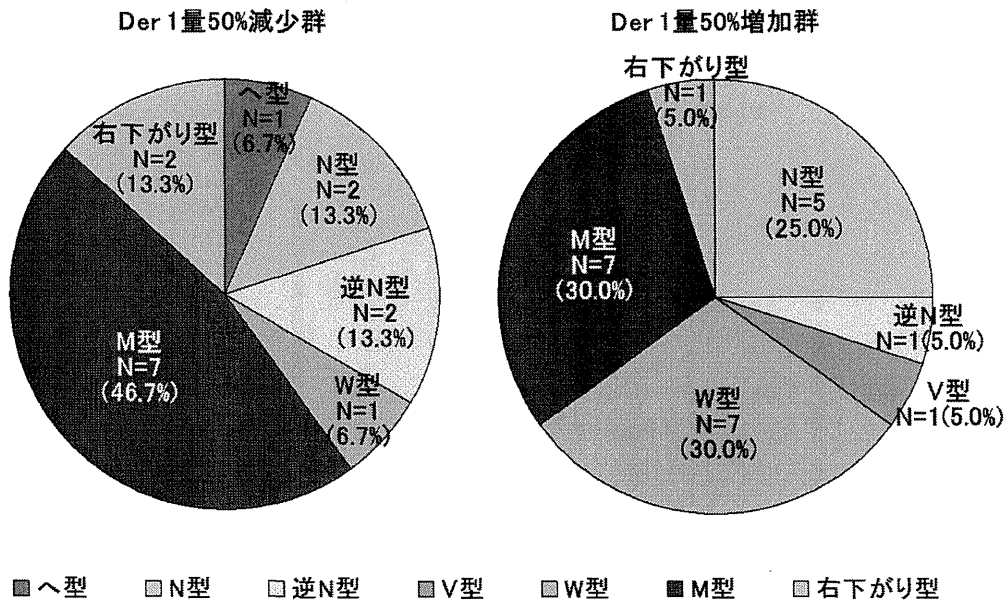


図14・寝具Der 1量減少群と増加群のエゴグラムパターンの比較

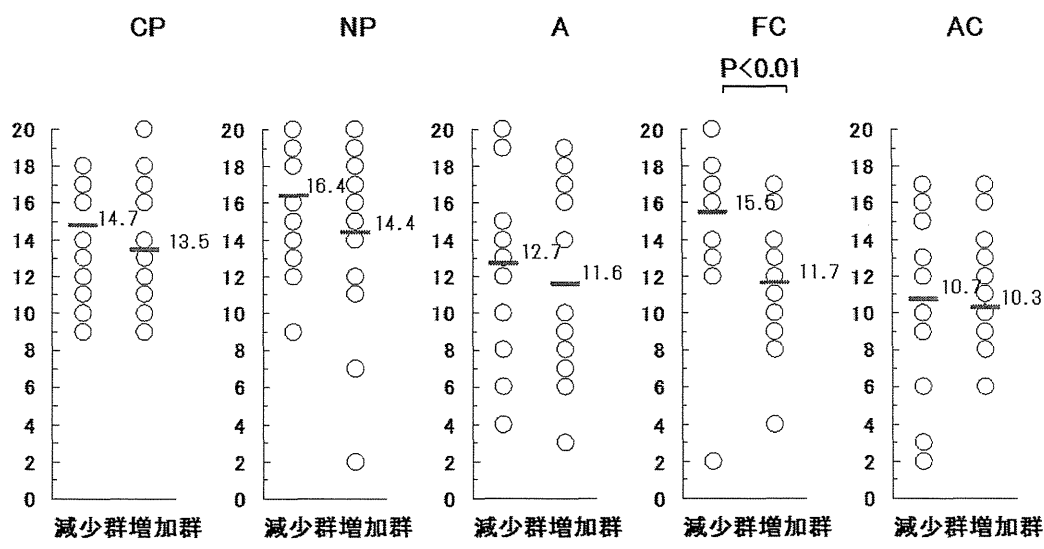


図 1 5 ・寝具 Der 1 量減少群と増加群のエゴグラムの比較

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)
分担研究報告書分担研究報告書

呼気一酸化窒素 (FeNO) を用いた気管支喘息管理手法の確立

研究分担者	棟方 充	福島県立医科大学附属病院 病院長
研究協力者	斎藤 純平	福島県立医科大学呼吸器内科学講座 講師
	佐藤 俊	福島県立医科大学呼吸器内科学講座 学内講師
	福原 敦朗	福島県立医科大学呼吸器内科学講座 助教
	植松 学	福島県立医科大学呼吸器内科学講座 助手
	鈴木 康仁	福島県立医科大学呼吸器内科学講座 大学院研究生

研究要旨

呼気一酸化窒素 (FeNO) 測定は平成 25 年 6 月より保険適応となり、日常診療に幅広く利用されることが期待されている。近年、ハンディーな小型 FeNO 測定器が開発され、FeNO をピークフロー (PEF) メーターのように利用する可能性が出てきた。そこで、喘息患者、健常者に自宅で FeNO および PEF を朝・夕 (服薬・食事前)、2 週間測定してもらい、①携帯型 FeNO 測定器が在宅にてばらつきなく測定可能か否か、②喘息患者 (安定・コントロール不良) に FeNO の日内・週内変動はあるかを検討した。結果、在宅での携帯型 FeNO 測定器による FeNO 測定は大きなばらつきもなく施行可能であった。また、コントロール不良喘息患者は健常者や安定喘息患者と比べて FeNO 日内・週内変動が有意に大きかった。PEF の日内変動・週内変動はコントロール状態による差がなかった。以上より、FeNO の日内変動および週内変動は喘息コントロールの指標として有用である可能性が示唆された。今後、FeNO 日内・週内変動と増悪の関係、治療強化による日内・週内変動の推移等を検討しながら、FeNO の喘息コントロール指標としての有用性を検証したい。

A. 研究目的

喘息コントロールの最終目標は、呼吸機能が正常で、喘息症状や発作がなく、健常人とかわらぬ日常生活が送れることである。通常は自覚症状と呼吸機能検査を用いてコントロール状態を評価し治療を組み立てるが、それでも 20~50% の患者はコントロール不良であると報告されている。そこで、新たなコントロール指標として呼気一酸化窒素 (FeNO) の応用が期待されている。しかし、これまでの大規模研究では、FeNO によるコントロールは従来法 (自覚症状+呼吸機能) より吸入ステロイド (ICS) 投与量や増悪リスクを減らしたという報告がある一方で、FeNO は急性増悪や ICS 投与量減少に寄与せず、かえって ICS 投与量を増したとの報告もある。これらの矛盾した結果が生じる一要因として FeNO 実測値の使用が挙げられる。即ち、

FeNO 値には個人差や自己最良値があるため、FeNO 実測値よりも個々の変化率の方がコントロール状態を良く反映する可能性が高い。そこで我々は、喘息治療を変更せずに患者教育 (喘息病態と重症度の説明、吸入指導など) を行った前後での FeNO 値、Asthma control test (ACT) スコア、呼吸機能 (FEV₁) の実測値と変化量の関係について検討した。結果として、FeNO 実測値よりも変化量の方が自覚症状や呼吸機能の変化と良好な相関を認めた。また、1 年間良好なコントロール状態を保てる患者の予測指標として FeNO 変化率と ACT 変化量が有用である事も判明した。近年、ハンディーな小型 FeNO 測定器が開発され、FeNO をピークフローメーター (PEF) のように用いる可能性が出てきた。そこで、本年度の研究では、①携帯型 FeNO (NObreath®) および PEF 測定器 (PIKO®)

の在宅測定における再現性・信頼性、②喘息患者における FeNO、PEF の日内変動や週内変動の有無について検討を行った。

B. 研究方法

1. 再現性・信頼性の検討

健常者に対して、自宅にて朝・夕 5 回ずつ FeNO および PEF 測定を 2 週間行い、測定値のばらつきについて検討した。

2. 日内・週内変動

コントロール良好喘息患者、コントロール不良喘息患者および健常者に、自宅にて FeNO および PEF を朝夕 3 回ずつ 2 週間測定してもらい、日内および週内変動の有無について 3 群で比較検討した。なお、測定は、食事および服薬前に行い、FeNO、PEF の順に行った。

(倫理面への配慮)

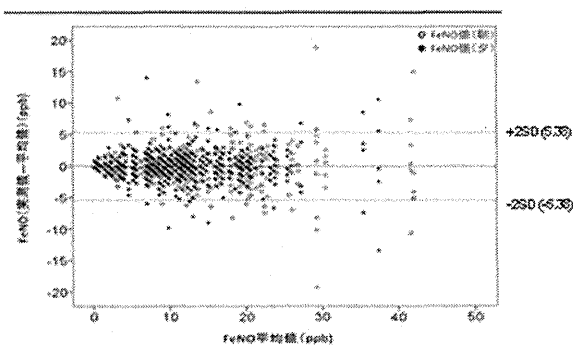
本研究は福島県立医科大学倫理委員会において承認され、本研究に参加したすべての患者からインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

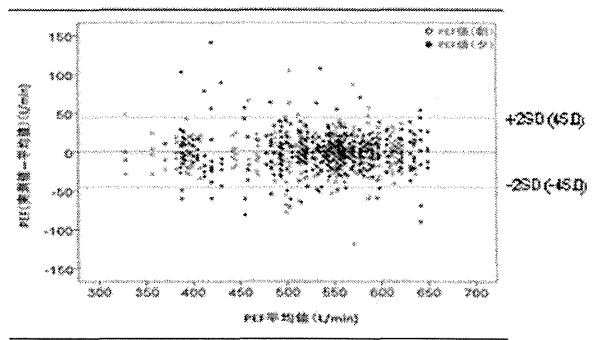
1. 再現性の検討

健常者 7 名に対して自宅で朝夕の FeNO、PEF 測定を 5 回ずつ行い検討した。Bland-Altman の結果からは、NObreath®、PIKO®ともに 5.1%の外れ値 ($> \pm 2SD$) を呈したのみで、大きなばらつきなく測定可能であることがわかった。また、2 週間の測定値の信頼性を Intraclass Correlation Coefficient (ICC) analysis を用いて行ったところ、FeNO 朝:0.91、FeNO 夕:0.96、PIKO 朝:0.94、PIKO 夕:0.97 であり、再現性の高い測定を行うことが可能であった。

NObreathを用いたFeNO値の再現性



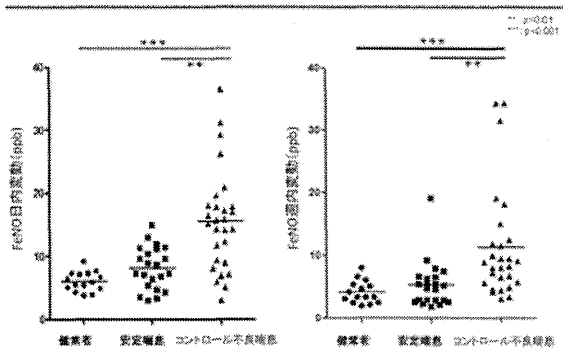
PIKOを用いたPEF値の再現性



2. FeNO 日内変動・週内変動

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 日内・週内変動が有意に大きかった。

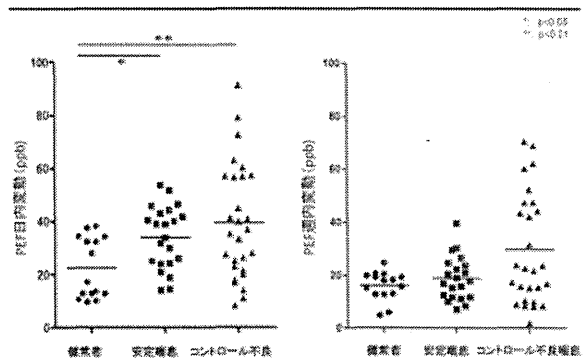
喘息コントロール分類によるFeNOの日内・週内変動



3. PEF 日内変動・週内変動

喘息のコントロール状態によって PEF 日内・週内変動幅に有意差はなかった。

喘息コントロール分類によるPEFの日内・週内変動



D. 考察

本研究は、従来の FeNO 実測値を用いた喘息コントロール研究から視点をかえ、FeNO の日内変動と週内変動が喘息コントロールに与える影響について検討した点で新規性に富

む。まず、再現性の検討結果から、携帯型 FeNO 測定器である NObreath®および携帯型 PEF 測定器の PIKO®は、自宅で大きなばらつきもなく患者自ら測定が可能であることが検証された。次に、日内・週内変動の検討では、コントロール不良喘息患者の方が大きな FeNO 日内・週内変動を認めた。このことは、FeNO の連日測定は喘息コントロール指標として有用である可能性を示唆している。本邦における FeNO 測定は平成 25 年 6 月に保険適応となったが、機器自体はまだ高価である。よって、現状に当てはめると、本研究のように病院が数台の機器を保有し、レンタルにて 2 週間程度 FeNO 測定を行ってもらうことでコントロール状態が把握できれば、今後の喘息診療に大きなプラスになると考えられる。次年度は、①FeNO 日内・週内変動と急性増悪の関係を明らかにすること、②未治療喘息患者が治療にて安定するまでの経過を FeNO 日内・週内変動を用いて観察し、その変動幅の Cutoff 値を明らかにすることが必要であると考えられた。そして、最終的には、③その Cutoff 値を用いて「自覚症状+呼吸機能」と「自覚症状+FeNO 日内変動または週内変動」の 2 群に分けた無作為比較試験を行うことで、FeNO の喘息コントロール指標としての有用性を検証していきたい。

E. 結論

携帯型 FeNO 測定器による在宅 FeNO 測定は可能であり、その日内変動および週内変動は喘息コントロール指標として有用である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito J, Sato S, Fukuhara A, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Fukuhara N, Saito K, Ishii T, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Association of Asthma Education with Asthma Control Evaluated by Asthma Control Test, FEV(1), and Fractional Exhaled Nitric Oxide. *J Asthma*. 2013; 50(1): 97-102

- 2) Saito J, Zhang Q, Hui C, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar PK, Chung KF. Sputum hydrogen sulfide (H₂S) as novel biomarker of obstructive neutrophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 232-234

- 3) Inokoshi Y, Tanino Y, Wang X, Sato S, Fukuhara N, Nikaido T, Fukuhara A, Saito J, Frevert CW, Munakata M. Clinical Significance of Serum Hyaluronan in Chronic Fibrotic Interstitial Pneumonia. *Respirology*. 2013; 18: 1236-1243

- 4) Fukuhara A, Tanino Y, Sato S, Ishii T, Nikaido T, Kanazawa K, Saito J, Ishida T, Kanno M, Watanabe T, Munakata M. Systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies against bacterial/permeability increasing protein. *Intern Med*. 2013; 52: 1095-1099

- 5) Fukuhara A, Tanino Y, Ishii T, Inokoshi Y, Saito K, Fukuhara N, Sato S, Saito J, Ishida T, Yamaguchi H, Munakata M. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenital with TINF2 gene mutation. *Eur Respir J*. 2013; 42: 1757-1759

- 6) Ogata H, Yatabe M, Misaka S, Shikama Y, Sato S, Munakata M, Kimura J. Effect of oral L-arginine administration on exhaled nitric oxide (NO) concentration in healthy volunteers. *Fukushima J Med Sci*. 2013; 59: 43-48

- 7) 佐藤俊、斎藤純平、棟方充. FeNO の診断・治療評価における有用性. *喘息*. 2013; 26: 26-31

2. 学会発表

- 1) Sato S, Tanino Y, Fukuhara N, Nikaido T, Misa K, Fukuhara A, Uematsu M, Wang X, Ishida T, Munakata M. Clinical Significance of Pulmonary

- Emphysema in Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonia. American Thoracic Society 2013 International Conference. 2013.5. San Francisco. USA
- 2) Saito J, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar P, Chung KF. Domiciliary diurnal variation of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to monitor asthma control. Annual Congress of European Respiratory Society. 2013. Barcelona, Spain
- 3) Fukuhara N, Tanino Y, Suzuki Y, Uematsu M, Misa K, Nikaido Y, Fukuhara A, Suguru S, Saito J, Munakata M. Clinical analysis of lung manifestation in Sjogren syndrome. Annual Congress of European Respiratory Society, 2013. Barcelona, Spain
- 4) Saito J, Zhang Q, Hui C, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar PK, Mitsuru Munakata, Chung KF. Endogenous hydrogen sulfide (H₂S) in serum and sputum as novel biomarker of asthma. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2013. Yokohama, Japan
- 5) Fukuhara N, Tanino Y, Suzuki Y, Uematsu M, Misa K, Nikaido Y, Fukuhara A, Suguru S, Saito J, Munakata M. Clinical analysis of lung manifestation in Sjogren syndrome. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2013. Yokohama, Japan
- 6) 斎藤純平、Kian Fan Chung、棟方充. 喀痰硫化水素 (Hydrogen sulfide ; H₂S) は閉塞性好中球性気管支喘息の新たな指標となる. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜、2013.5.
- 7) 植松学、佐藤俊、福原敦朗、斎藤純平、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新濤、谷野功典、石田卓、棟方充. 福島県立医科大学医学部呼吸器内科. 気管支喘息コントロールにおいて呼気 NO と ACT を併用する意義の検討. 第 53 回日本呼吸器学会. 2013.4. 東京
- 8) 斎藤純平、Kian Fan Chung、棟方充. 喀痰硫化水素 (Hydrogen sulfide ; H₂S) は閉塞性好中球性気管支喘息の新たな指標となる. 第 47 回東北アレルギー懇話会. 2013.7. 福島
- 9) 斎藤純平、棟方充、Kian Fan Chung. 呼気一酸化窒素 (FeNO) の日内変動は喘息コントロール指標として有用である. 第 21 回臨床喘息研究会. 2013.10. 三重
- 10) 斎藤純平. (特別講演) 喘息診療におけるバイオマーカーの臨床応用と今後の展望～呼気一酸化窒素、硫化水素～. Scientific Exchange Meeting. 2013.10. 郡山
- 11) 鈴木康仁、佐藤俊、斎藤純平、福原敦朗、植松学、美作健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新濤、谷野功典、石田卓、棟方充. 福島県立医科大学医学部呼吸器内科. 診断時の呼気 NO と喘息患者の治療予後の検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11. 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

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

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 准教授
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

65歳以上の高齢喘息患者を対象に認知機能、抑うつ、やる気、服薬アドヒアランスの調査と呼吸機能検査、FeNO測定、喘息コントロールテストを行い、それぞれの関連性について検討した。その結果、抑うつ、認知機能、やる気スコアと服薬アドヒアランススコアとの関連、服薬アドヒアランススコアと気道可逆性やFeNOとの関連、さらには、抑うつ、やる気スコアと喘息コントロールとの関連が認められた。気道可逆性や気道炎症が残存したり、コントロールが不良な高齢者喘息では、抑うつの程度をチェックすることと服薬アドヒアランスの障壁を抽出し、有効な対策をとる必要があると考える。

A. 研究目的

人口の高齢化により、喘息患者に占める高齢者の割合が増加している。さらに、喘息死の約90%が65歳以上の高齢者である現実を踏まえると、高齢者喘息対策は日常の臨床において非常に重要なテーマである。喘息治療の基本薬は気道炎症を鎮める吸入ステロイド薬であるが、高齢者では抑うつや認知機能障害による理解力の不足のため、服薬アドヒアランスの低下を来して吸入療法が奏効せず、コントロールが不十分になる症例が少なくなると考えられる。本研究では高齢喘息患者において、呼吸機能検査、認知機能や抑うつ状態、やる気の質問用紙による調査、喘息コントロールテストや服薬アドヒアランス調査などを行い、認知機能と抑うつ状態が服薬アドヒアランスへ及ぼす影響、服薬アドヒアランスが喘息コントロールへ及ぼす影響について検討することを目的とする。

B. 研究方法

近畿大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科通院中である65歳以上の喘息患者を対象とした。呼吸機能検査として、スパイロメトリー、気道可逆性、広域周波数オシレーション法を施行した。SDS、やる気スコ

ア、長谷川式簡易知能評価 (Mini-mental State Examination : MMSE ハイブリッド版) などで抑うつや認知機能の評価を行った。ACT (喘息コントロールテスト) で喘息のコントロール状況を把握し、FeNO (呼気一酸化窒素濃度) で気道炎症を評価した。服薬アドヒアランスはASK-20 (Adherence Starts with Knowledge) にて判定した。

(倫理面への配慮)

研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行った。研究対象者とこの符号 (番号) を結びつける対応表は外部に漏れないよう厳重に保管した。

C. 研究結果

45名の患者が登録された。男:女=19:26、平均年齢:73.6歳、平均喘息罹患年数:18.4年、治療ステップは、1:3例、2:6例、3:31例、4:5例と3以上の割合が高かった。呼吸機能検査は、%FEV1:61.3±22.1、R5 (全気道抵抗):0.37±0.18 kpa/(L/s)、Fres (共振周波数):17.3±6.1 1/s、FeNOは39.5±29.4 ppbであった。ACTは、19点以下:10名、20-24点:20名、25点:15名であった (図1)。長谷川式簡易知能評価は、21点