

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科小児病態学 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口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 年以來改訂を重ねながら発行されている。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に続いて発行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月に発行されたJGL2012および続いて平成25年11月に発行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、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 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。すなわち、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、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され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っている薬剤師は、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 などとともに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唆された。さらに尿中ロイコトリエン E4 (ULT-E4) は 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 FceRI-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 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 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 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 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 J G L 2012 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 Colored3-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