

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

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 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  
大田 健 独立行政法人国立病院機構東京病院院長

研究要旨

喘息の併存症の中でも、アレルギー性鼻炎は67.3%に合併していることがわが国の大規模調査で報告されている。鼻炎合併例では喘息コントロールが不良であり、喘息の予後改善のためには、鼻炎の診断、治療が有効な対策となりうる。鼻炎症状として、鼻汁、くしゃみ、鼻閉が3大症状として知られているが、鼻炎症状の種類や症状数と喘息症状との関連については不明な点が多い。喘息管理において、いかなる鼻炎症状を重視して問診するかは、日常診療においても重要である。今回鼻炎症状を個別に検討し、喘息症状との関連を検討した。また、鼻炎合併例のなかでも、喘息の重症化との関連には個人差が存在する可能性がある。そこで今回クラスター解析を用いて鼻炎合併喘息を臨床的に分類し、喘息コントロールが不良であるクラスターを同定することも目的とした。

結果は、1) 喘息VASと鼻炎VASは鼻炎治療の有無に関わらず有意な正相関を認め、喘息症状と鼻炎症状は正相関していた。また、2) 鼻炎症状数と喘息VASとの関連については、3症状群および4,5症状群で、1症状群と比して有意に喘息VASが長かった。さらに、3) 喘息VASに有意に寄与する鼻炎症状は、鼻閉(オッズ比4.18)であった。クラスター解析では、4) 若年かつ鼻閉を伴う鼻炎症状多数合併群(Cluster 2)が存在し、喘息、鼻炎ともにコントロール不良であり、ICS量も有意に高用量であった。

以上から、3個以上の鼻炎症状、鼻閉の喘息症状への寄与が大きく、問診上重視すべきと考えられた。また、若年で鼻閉を含む複数の鼻炎症状を有するクラスターは、喘息コントロール不良であり、重点治療対象と考えられた。鼻炎治療によって喘息症状も一定の改善を認めることが報告されており、特に鼻閉を重視した問診を行うことの重要性を強調する必要があるものと考えられた。

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。喘息の併存症の中でも、アレルギー性鼻炎はわが国の大規模調査で67.3%に合併していることが報告されている。また、鼻炎合併例では喘息コントロールが不良であることも報告されており、喘息の予後改善のためには、鼻炎の診断、治療が有効な対策となりうる。

一方、鼻炎症状として、鼻汁、くしゃみ、鼻閉が3大症状として知られているが、鼻炎

症状の種類や症状数と喘息症状との関連については不明な点が多い。喘息管理において、いかなる鼻炎症状を重視して問診するかは、日常診療においても重要である。今回鼻炎症状を個別に検討し、喘息症状との関連を明らかにした。

また、鼻炎合併例のなかでも、喘息の重症化への影響には個人差が存在する可能性がある。そこで今回さらにクラスター解析を用いて鼻炎合併喘息を臨床的に分類し、喘息コントロールが不良であるクラスターを同定することも目的とした。

## B. 研究方法

SACRA 問診票を連続 155 例の喘息患者に施行し、うち特異的 IgE 陽性 119 例を対象に検討した。鼻炎症状は SACRA 問診票から抽出し、鼻炎および喘息症状は VAS (visual analogue scale) で検討した。鼻炎症状数別の患者背景を表 1 に示す。また、2 つ以上の鼻炎症状を有した症例 (鼻炎+) 群と、それ未満の症状を有した症例 (鼻炎-) 群とにわけて表 2 に示す。

鼻炎合併喘息のクラスター解析は、特異的 IgE 抗体陽性で、鼻炎症状 (くしゃみ、鼻閉、鼻汁、鼻掻痒感、眼症状) のうち、1 つ以上の症状を有する喘息患者 75 例を対象とした。指標として、年齢、性別、総 IgE、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、喘息 VAS、鼻炎 VAS を検討し、Ward 法を用いた階層型クラスター分析を行った。統計ソフトは JMP を用いた。

表 1. 患者背景

	Total	鼻炎症状数					P
		0	1	2	3	4 or 5	
n	119	44	21	20	18	14+2	
性別 (M/F)	37/82	18/26	3/18	8/12	7/11	1/15	NS
年齢	51.5±1.4	53.6±2.3	49.3±3.4	55.4±3.4	51.0±3.6	44.6±3.9	NS
喫煙歴 (Cu/Ex/Ne)	9/46/64	7/12/25	1/12/8	0/9/11	1/9/8	0/4/12	NS
喫煙指数	209 ± 33	256 ± 55	214 ± 79	233 ± 81	221 ± 85	26 ± 91	NS
Total IgE [IU/ml]	785 ± 99	885 ± 165	903 ± 239	515 ± 245	739 ± 258	747 ± 276	NS

表 2. ARIA 基準を満たす鼻炎合併喘息患者の臨床背景

	Total	鼻炎 (+)	鼻炎 (-)	P value
Number	119	54	65	NS
ICS	115	52	63	NS
ICS量 (µg/day)	492 ± 26	509 ± 41	479 ± 33	NS
経口ステロイド薬	4	2	2	NS
オマリズマブ	3	1	2	NS
β2刺激薬	90	38	52	NS
テオフィリン	47	26	21	NS
ロイコトリエン拮抗薬	58	33	25	0.037
抗ヒスタミン薬	48	28	20	0.033
点鼻ステロイド薬	15	11	4	0.034

χ<sup>2</sup> 検定, 鼻炎+: 2 つ以上の鼻炎症状あり

(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

まず、患者背景では、鼻炎症状数によって表 1 に示す背景因子に有意差を認めなかったが、鼻炎を有する群では、有意にロイコトリエン受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、点鼻ステロイド薬が高頻度に用いられていた (表 2)。

SACRA 問診票における鼻炎を疑う基準である、1 つ以上の鼻炎症状を有する患者は 62% 存在した。また、ARIA 基準を満たす、2 つ以上の鼻炎症状を有する患者は 45% 存在した (図 1)。

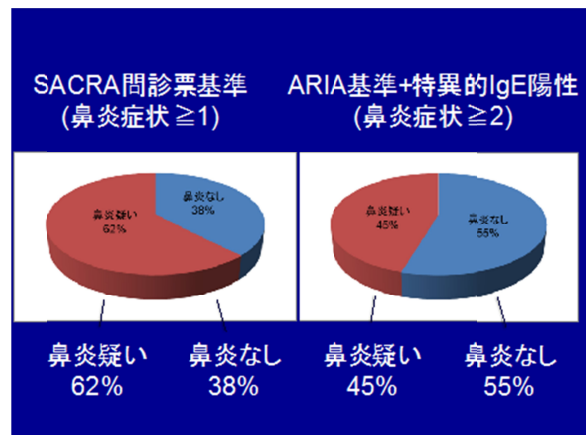


図 1: 鼻炎診断率 (n=119)

SACRA 問診票基準: 水様性鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻掻痒感、結膜炎のうち 1 項目以上を有する場合に鼻炎疑いとする。

ARIA2008: 水様性鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻掻痒感、結膜炎のうち 2 項目以上かつ診断的検査陽性で鼻炎疑いとする。

次に、喘息症状と鼻炎症状との相関を検討した。鼻炎治療がない場合は、喘息症状と鼻炎症状は有意に相関し、相関係数は高かったが、鼻炎治療中であっても有意な相関は残存していた (図 2)。

次に、ARIA 基準で鼻炎と診断された 54 例について、鼻炎の 5 症状 (鼻汁、鼻閉、くしゃみ、鼻掻痒、眼症状) の症状数と喘息 VAS との関連を検討した (図 3)。0 症状群 と、1、2 症状群間での有意差は認めなかった。一方、3 症状群は、0、1、2 症状群と比して、有意に喘息 VAS が長く、4 症状以上群も 1 症状群と比して有意に喘息 VAS が長かった。

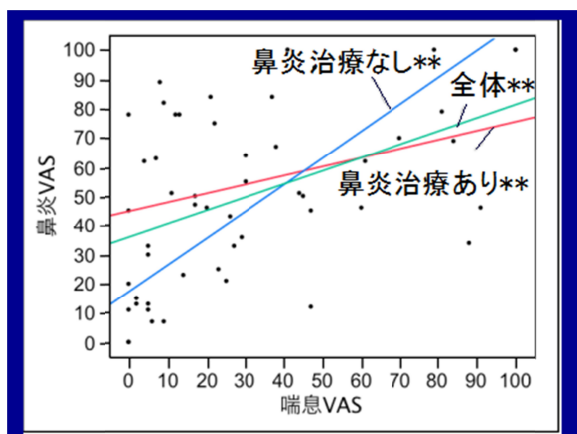


図 2. 喘息症状と鼻炎症状との相関

喘息と鼻炎症状の VAS (最大 10 cm) を示す。  
全体: 鼻炎 VAS = 40.0 + 0.45\*喘息 VAS (R<sup>2</sup>=0.302, p < 0.001)

鼻炎治療あり: 鼻炎 VAS = 44.7 + 0.31\*喘息 VAS (R<sup>2</sup>=0.125 p < 0.001)

鼻炎治療なし: 鼻炎 VAS = 35.9 + 0.92\*喘息 VAS (R<sup>2</sup>=0.725 p < 0.001)

鼻炎治療あり: LTRA、抗ヒスタミン薬、点鼻ステロイドのいずれかで治療している症例

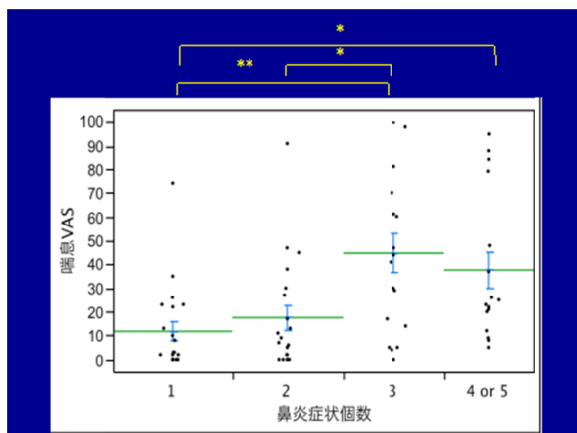


図 3: 鼻炎症状数と喘息 VAS との関係

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01

さらに、ロジスティック回帰分析にて、喘息 VAS > 3 cm 以上に寄与する因子を鼻炎治療群において検討すると、鼻閉の寄与が最大で (オッズ比 4.18 (1.28-14.7))、次いで、くしゃみ、鼻汁、鼻搔痒、眼症状の順であった (表 3)。

表 3: 喘息 VAS > 30 mm に寄与する因子

症状	オッズ比	p
水様性鼻汁	1.32 (0.42-4.07)	0.63
くしゃみ	1.61 (0.50-5.19)	0.42
鼻閉	4.18 (1.28-14.72)	0.017*
鼻搔痒感	1.21 (0.28-4.94)	0.80
眼症状	1.01 (0.25-3.89)	0.98

n=72 (鼻炎治療群)

最後に、鼻炎合併喘息患者において、喘息と鼻炎の VAS、個別の鼻炎症状、臨床背景をパラメーターとしてクラスター解析を行った。図 4 に示すように、大きく 2 つのクラスターに分類された。各 Cluster における臨床背景としては、Cluster 2 は有意に若年で、ICS 量が多く、鼻閉を有する率が高く、鼻炎症状数も多かった (表 4, 図 4)。さらに、Cluster 2 は喘息症状、鼻炎症状ともに有意に VAS が長く、双方の症状が重なった (図 5)。

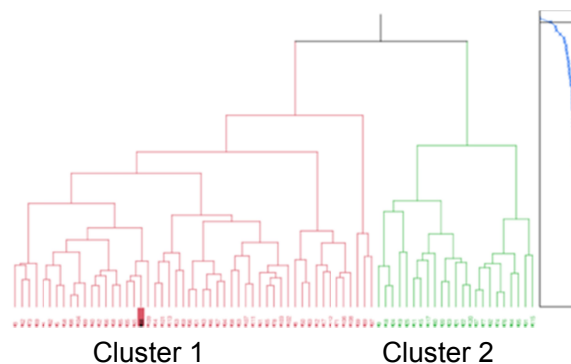


図 4: 鼻炎合併喘息のクラスター解析

Ward 法を用いた階層型クラスター分析における樹形図を示す。

表 4: クラスター別の臨床背景と鼻炎症状

項目	Cluster 1 (n=52)	Cluster 2 (n=23)	p値
年齢	55.8±1.7	37.9±2.6	<.0001
性別 (女性%)	73.1%	78.30%	0.63
総IgE	740±174	697±184	0.59
ICS量 (FP)	460±38	617±60	0.0269
鼻汁	48.1%	60.9%	0.31
くしゃみ	36.5%	56.5%	0.11
鼻閉	38.5%	82.6%	0.0004
鼻炎症状数	2.0±0.1	3.3±0.2	<.0001

図 4: クラスター別の臨床背景

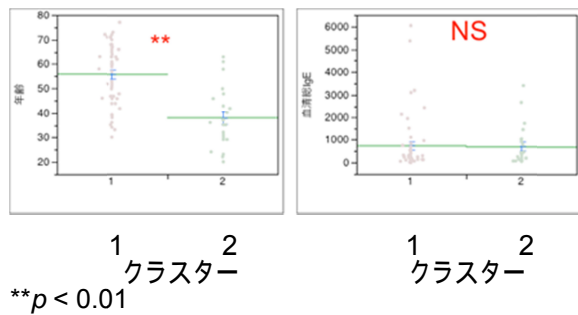
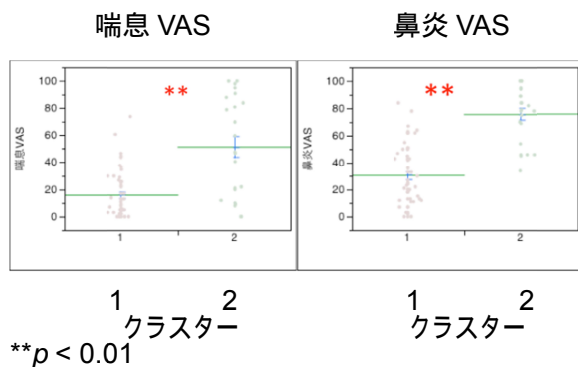


図 5: クラスター別の喘息と鼻炎 VAS



#### D. 考察

結果をまとめると、1) 鼻炎患者の喘息 VAS と鼻炎 VAS は鼻炎治療の有無に関わらず有意な正相関を認めた。また、2) 鼻炎症状数と喘息 VAS との関連については、3 症状群および 4,5 症状群で、1 症状群と比して有意に喘息 VAS が長かった。さらに、3) 喘息 VAS に有意に寄与する鼻炎症状は、鼻閉（オッズ比 4.18）であった。クラスター解析では、4) 若年かつ鼻閉を伴う多数の鼻炎症状多数合併群が存在し、喘息、鼻炎ともにコントロール不良であり、ICS 量も有意に高用量であった。

個別の鼻炎症状と喘息症状の関連については、喘息に関する西欧での大規模アンケート調査の中で部分的に記載されている（OLIN, GA2LEN, Lötvall J. et al. *Respir Res* 2010;11:163）。同報告では、鼻炎症状は、鼻閉、鼻汁のみ調査項目に含まれ、Multi-symptom asthma では、Fewer-symptom asthma に比較して、鼻閉、鼻汁合併が有意に多いとされたが、個別の症状の寄与は不明であった。今回の検討では、鼻閉症状が喘息症状への寄与が鼻汁より大きいことが示された。

上気道炎症が下気道炎症を増悪させるメカニズムとしては、1) 鼻閉による口呼吸のために、下気道へのアレルゲン吸入量の増加や、吸気温度・湿度低下の低下をきたす、2) 上気道が炎症性メディエーター産生源となり、血行性、後鼻漏により下気道、骨髄へ作用する、等の機序が想定されている（Togias A. et al. *JACI* 2003;111:1171）。今回の検討からは、上気道由来のメディエーターの中でも、特に鼻閉に關与するロイコトリエン等の因子が、鼻炎合併喘息における上下気道症状の連関に重要な可能性が示唆された。今後は、鼻閉と喘息双方の悪化に關連するメディエーターの同定が必要と考えられる。

#### E. 結論

3 個以上の鼻炎症状、鼻閉の喘息症状への寄与が大きく、問診上重視すべきであると考えられた。また、若年で、鼻閉を含む鼻炎症状多数合併クラスターが存在し、喘息コントロール不良であることから、重点治療対象と考えられた。鼻炎治療を行うと、喘息症状も一定の改善を認めることから、鼻炎症状の中でも特に鼻閉を重視した問診を行うことの重要性を強調する必要があるものと考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 長瀬洋之. 慢性呼吸器疾患と流行性呼吸器感染症・増悪の予防、増悪時の管理・治療. 感染と抗菌薬. 2014; 17(1): 81-87
- 2) 長瀬洋之. アレルギーの発症と Toll-like 受容体 (TLR). 臨床免疫・アレルギー科. 2014; 61(1): 1-7
- 3) 長瀬洋之. 細気管支炎. アレルギー・免疫. 2014; 21(4): 46-53
- 4) Nakase Y, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nagase H, Ohta K. Suppression of human basophil desensitization by acetylsalicylic acid. *Allergol Int.* 2014; 63(1): 127-128
- 5) 長瀬洋之、大田健. 抗体療法をめぐる現状

- と動向. *Vita*. 2013; 30(2): 32-37
- 6) Koketsu R, Yamaguchi M, 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(2): 23-31
- 7) 長瀬洋之、杉本直也. 喘息増悪因子とその対応 (総説). *吸入療法*. 2013; 5(2): 76-81
- 8) 橋本修、切士紗織、大森千春、長瀬洋之、大林浩幸. 気管支喘息: 診断と治療の進歩 (座談会). *日本内科学会雑誌*. 2013; 102(6): 1433-1446
- 9) 長瀬洋之. 喘息治療の新しい治療戦略-Th2 サイトカイン阻害. *感染・炎症・免疫*. 2013; 43(2): 84-87
- 10) 長瀬洋之、大田健. 分子標的治療をめぐる. *アレルギー・免疫*. 2013; 20(7): 76-82
- 11) 岡本美孝、長瀬洋之. 副鼻腔気管支症候群 (SBS)-鼻副鼻腔炎と下気道疾患の関連とその病態. *Airway Navigator ONE*. 2013; 12: 2-5
- 12) 長瀬洋之、林悦子、小林章弘. 気管支喘息のアドヒアランス改善のための実態調査-患者および薬剤師へのインターネットを利用した調査からの検討. *アレルギー・免疫*. 2013; 20(9): 82-97
- 13) 長瀬洋之. ウイルス感染と喘息 アレルギーの臨床. 2013; 33(11): 17-21
- 14) 長瀬洋之. 気管支喘息と COPD の合併症の治療. *呼吸*. 2013; 32(8): 756-759
- 15) Nagase H, Ohta K. Adherence to asthma treatment. *Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Global atlas of Asthma*. 2013. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland
- 16) 長瀬洋之. アレルギーとウォーキング、呼吸器疾患とウォーキング. 矢野英雄、渡曾公治、川内基裕. *Medical Walking*. 2013. 南江堂. 東京
- 17) 長瀬洋之. 医原性肺疾患 (薬剤性肺炎、放射性肺炎). 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*. 2013. 南江堂. 東京
2. 学会発表
- 1) Sugimoto N, Nagase H, Takahashi M, Koizumi Y, Tanaka Y, Nakase Y, Kojima Y, Yoshihara H, Kuramochi M, Arai H, Yamaguchi M, Ohta K. The Relationship Between the Type and Numbers of Rhinitis Symptoms and Asthma Control. *ATS 2014 International Conference*. 2014.5. San Diego, USA
- 2) Nagase H, Sugimoto N, Kamiyama A, Takahashi M, Koizumi Y, Tanaka Y, Nakase Y, Kojima Y, Yoshihara H, Kuramochi M, Arai H, Yamaguchi M, Ohta K. Anti-IL-9 antibody suppressed the levels of local cytokines and hydroxyproline in silica-induced lung fibrosis model. The Relationship Between the Type and Numbers of Rhinitis Symptoms and Asthma Control. *ATS 2014 International Conference*. 2014.5. San Diego, USA
- 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