

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(ナイチンゲール)：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・寝具 Der 1 量 < 50 ng/m² に影響する因子

	Exponent	95% CI	p-value	
発生源 ↑ 寝具全般 ↓	床はフローリングである	2.276	1.332-3.889	<0.01
	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	2.083	0.999-4.343	0.0502
	月に1~2回、カバーやシーツの洗濯をしている	0.336	0.138-0.815	0.016
	毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている	2.397	1.117-5.143	0.025
	収納してあった寝具は丸洗いしてから使用している	1.517	0.854-2.694	0.15
↑ 効率 ↓	家具や装飾品を移動して掃除している	0.532	0.287-0.985	0.045
	カーテンや壁にも月に2~3回掃除機をかけている	1.598	0.731-3.394	0.24

表4・寝室 Der 1 量<200 ng/m²/week に影響する因子

		Exponent	95% CI	p-value
↑ 湿気	窓を数回開けて換気している	2.335	1.074-50.77	0.032
	押し入れやクローゼットの中に隙間がある	2.203	1.007-4.817	0.048
↓ 発生源	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	0.787	0.464-1.334	0.37
	高密度繊維でできた布団カバーで寝具をつつんでいる	0.884	0.556-1.406	0.60
↑ 寝具全般	毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている	1.925	1.046-3.543	0.035
	週に1回以上、寝具に直接掃除機をかけている	0.442	0.254-0.769	<0.01
	収納してあった寝具は天日干ししてから使用している	0.626	0.318-1.231	0.17

表5・寝具 Der 1 量<50 ng/m²かつ寝室 Der 1 量<200 ng/m²/week に影響する因子

		Exponent	95% CI	p-value
↑ 湿気	窓を数回開けて換気している	1.763	0.414-7.515	0.44
	寝室では開放型暖房機器を使用していない	0.495	0.159-1.542	0.23
↓ 発生源	床はフローリングである	3.000	1.202-7.483	0.019
	クッションやぬいぐるみは置いてない	1.714	0.682-4.306	0.25
↑ 寝具全般	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	7.232	1.708-30.626	<0.01
	毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている	7.541	1.833-31.030	<0.01
	週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける	0.174	0.55-0.552	<0.01
↓ 効 率	高いところから順番に水拭きをする	2.488	0.846-7.311	0.098
	床を化学雑巾やモップで乾拭きをする	1.904	0.861-4.209	0.111
	床を水拭きをしている	1.915	0.823-4.457	0.132
	カーテンや壁にも月に2~3回掃除機をかけている	1.796	0.514-6.278	0.359
↓	カーテンは年に2~3回丸洗いしている	0.313	0.103-0.954	0.041

図1・寝具 Der 1 量の変化

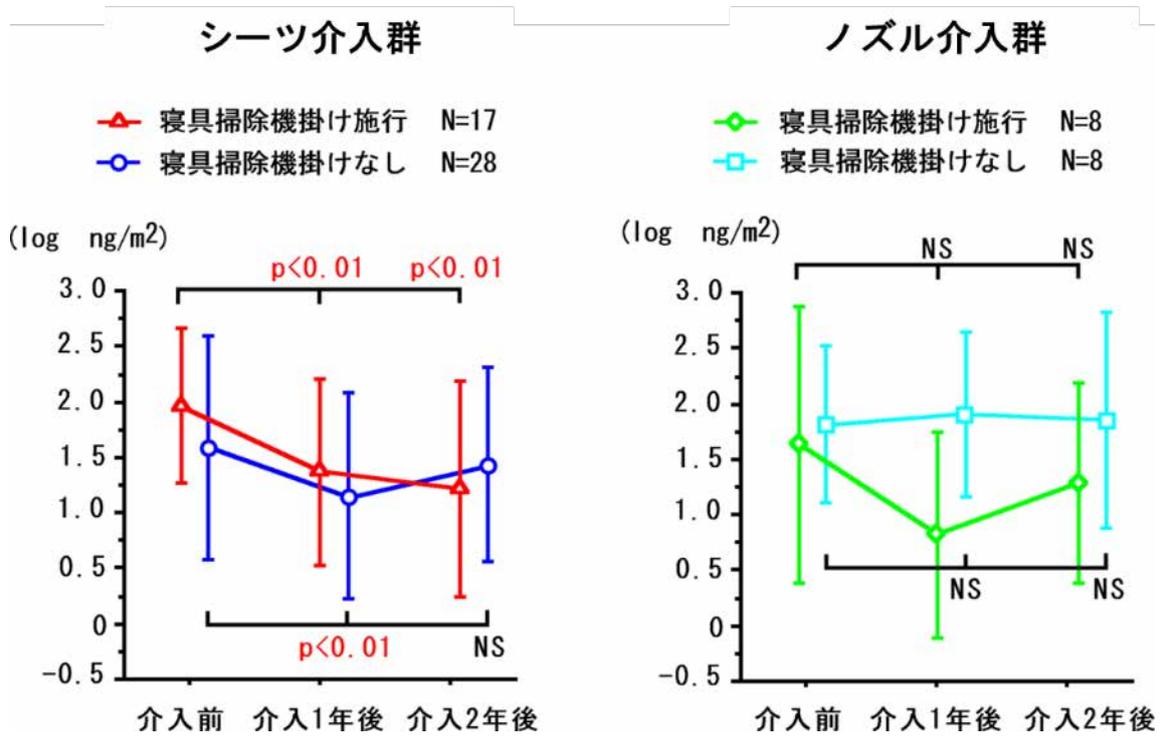


図2・寝室 (シャーレ 100cm) の Der 1 量の変化

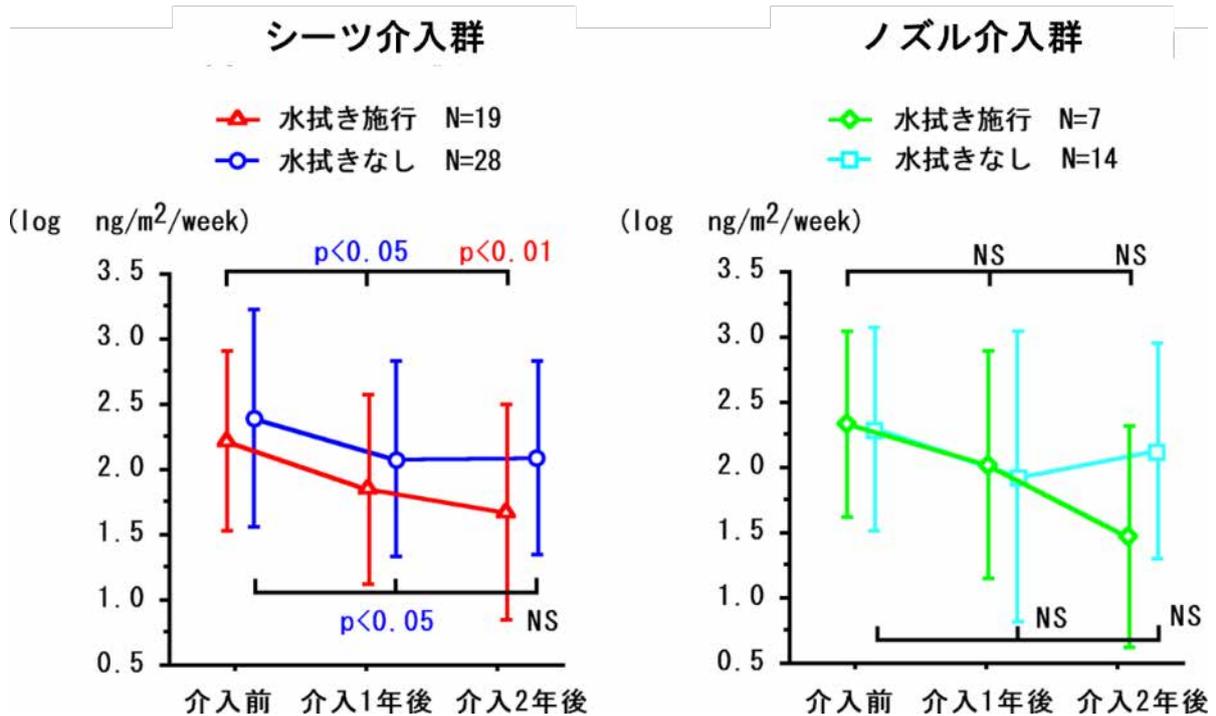


図3・寝室（シャーレ床）のDer 1量の変化

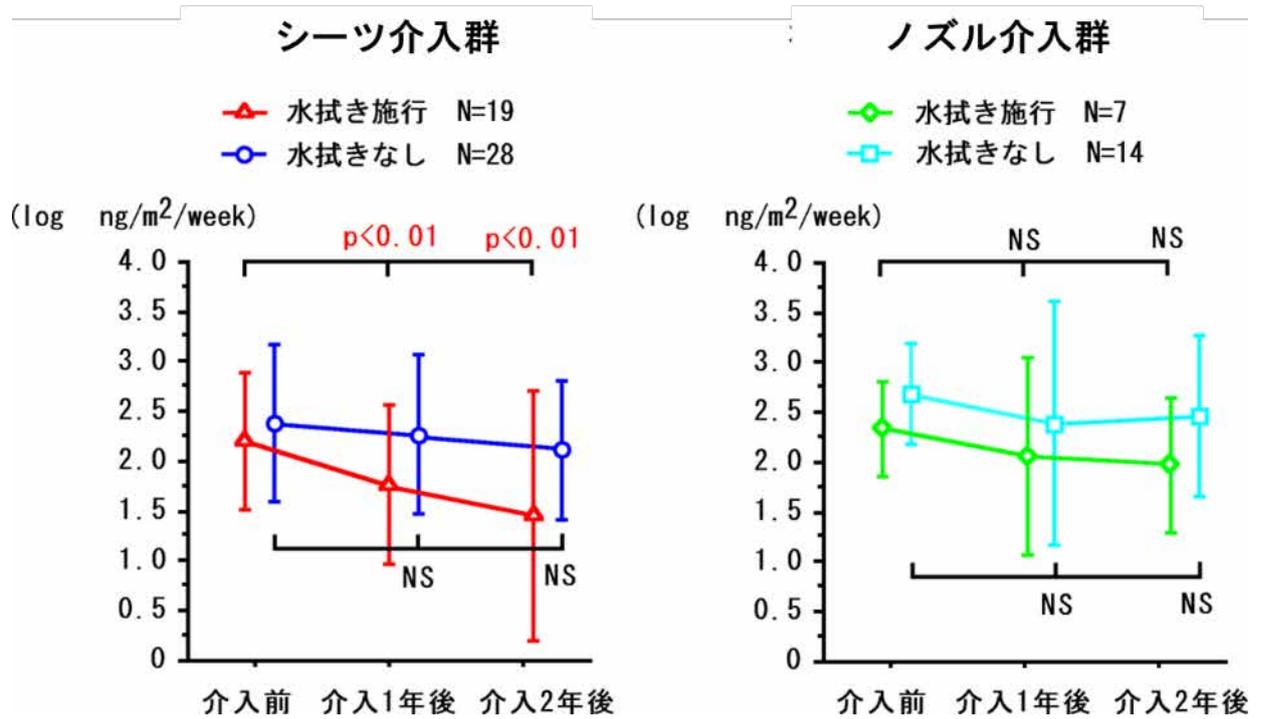


図4・非介入時の冬季減少群と増加群の秋のDer 1量の比較

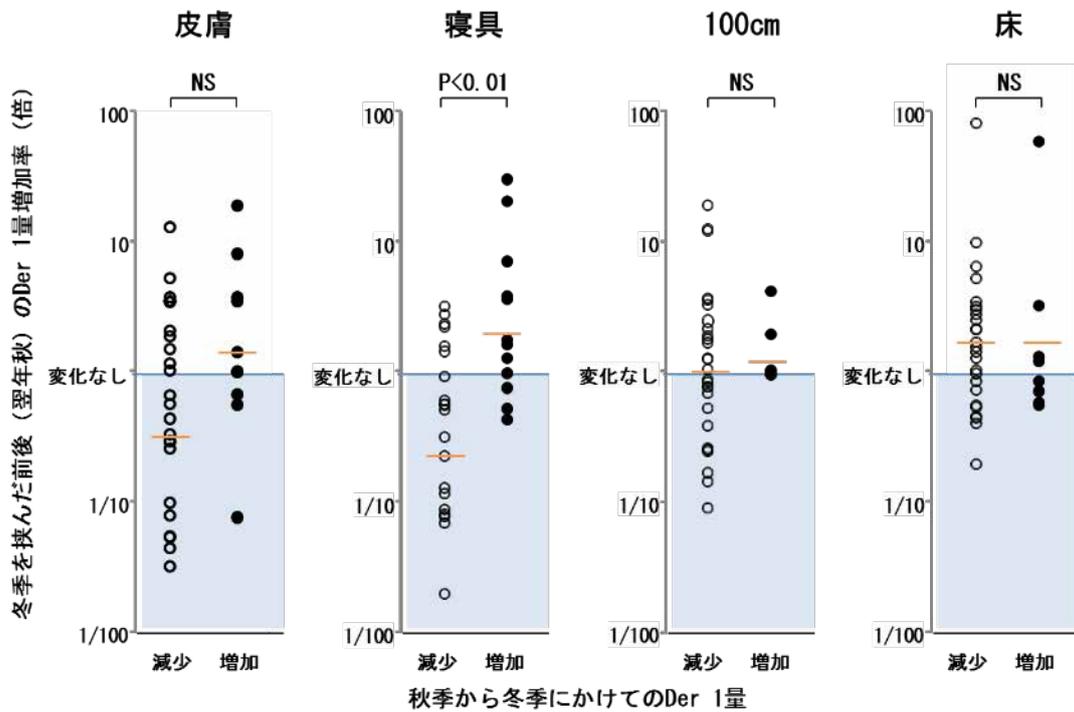


図5・冬季減少率と秋季増加率の関係（シーツ介入群）

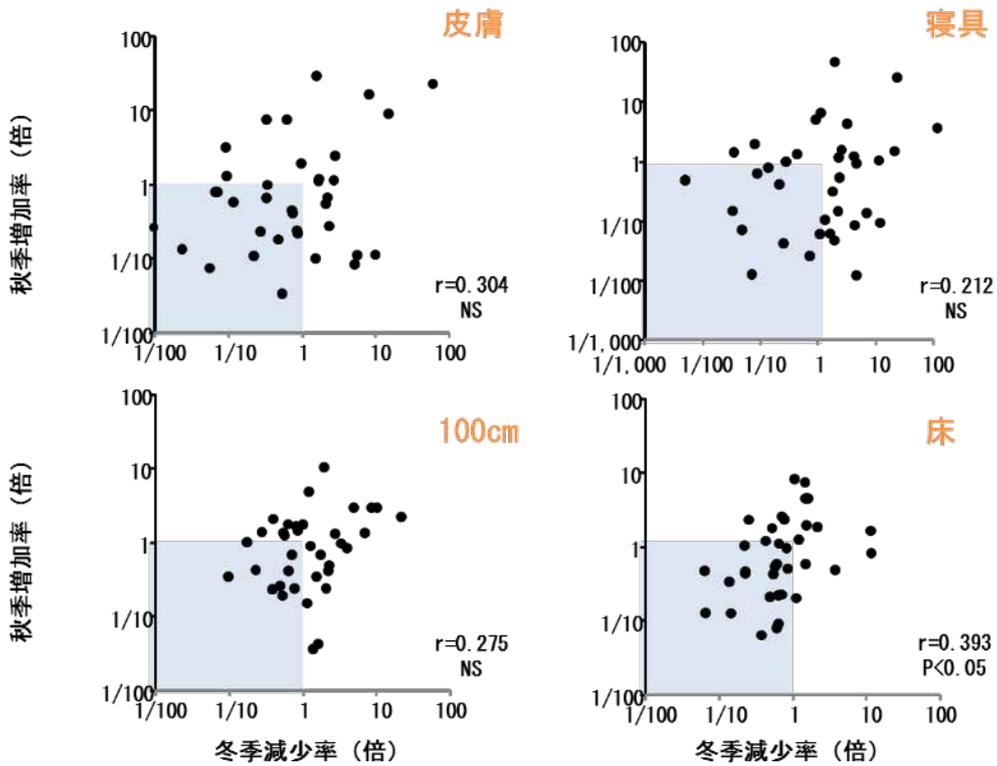


図6・症例提示

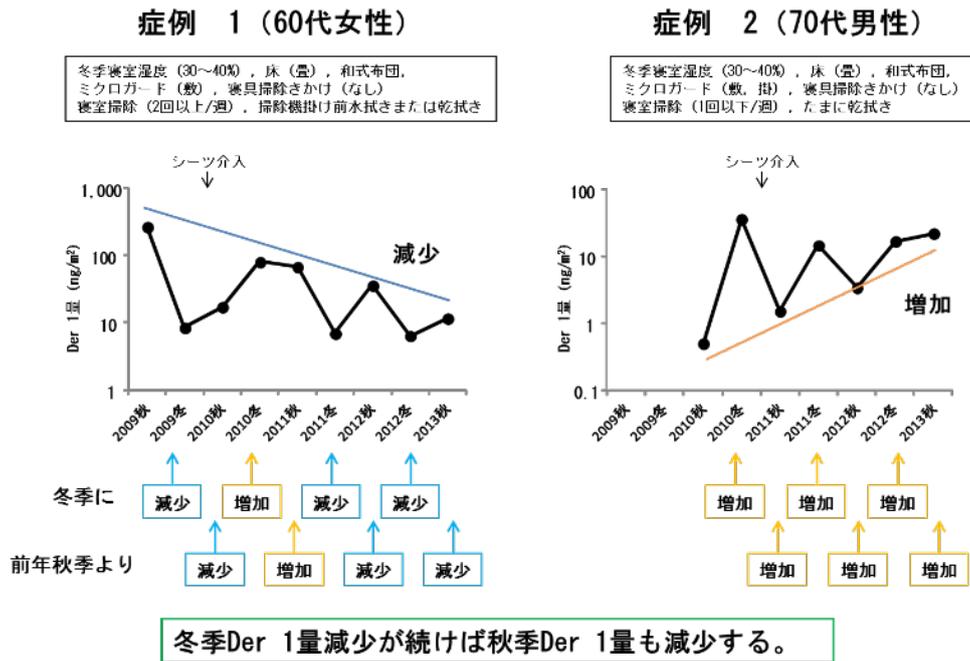


図7・リバウンドの有無別のDer 1量の経時的変化

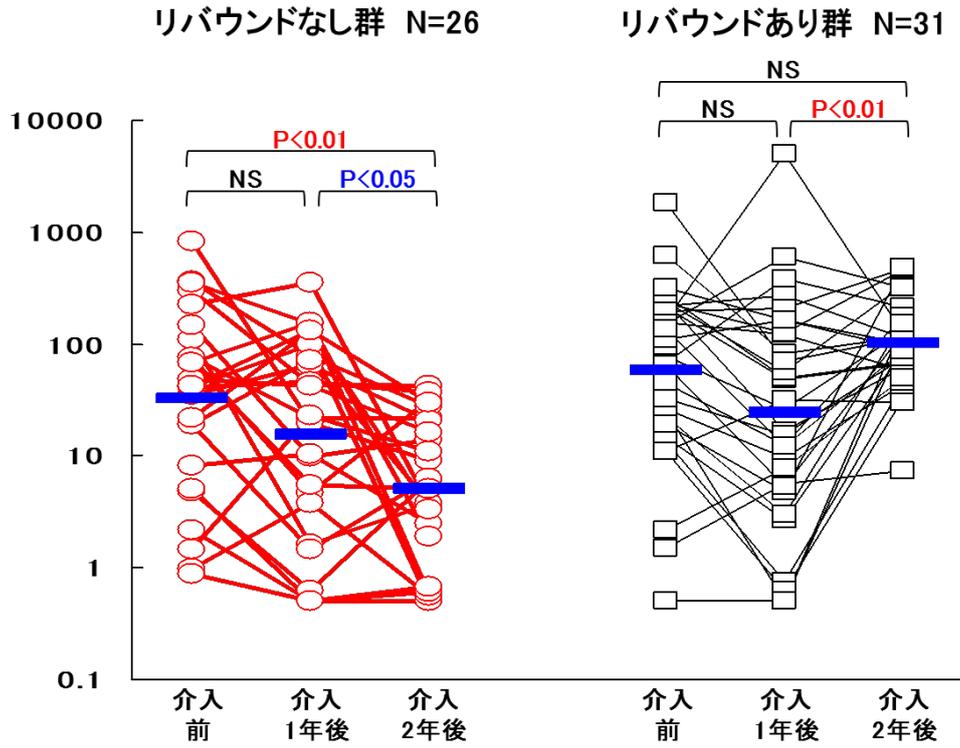


図8・リバウンドの有無別のエゴグラムパターンの比較

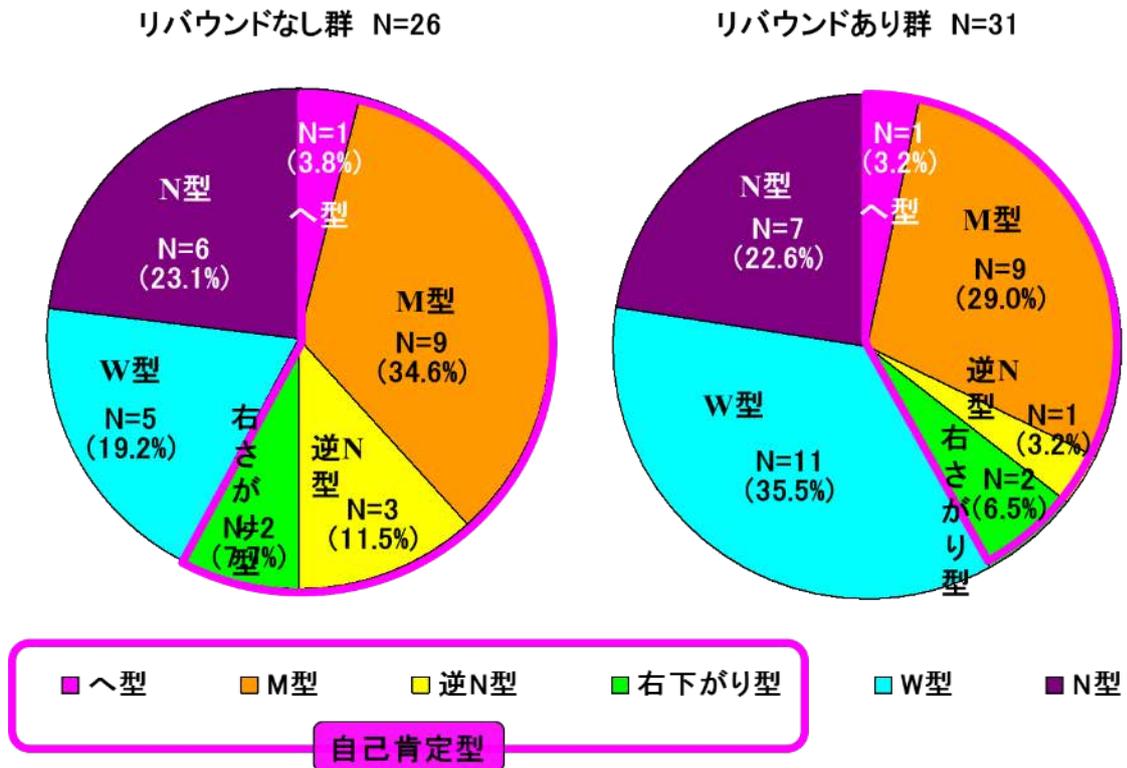


図9・リバウンドの有無別のエゴグラム

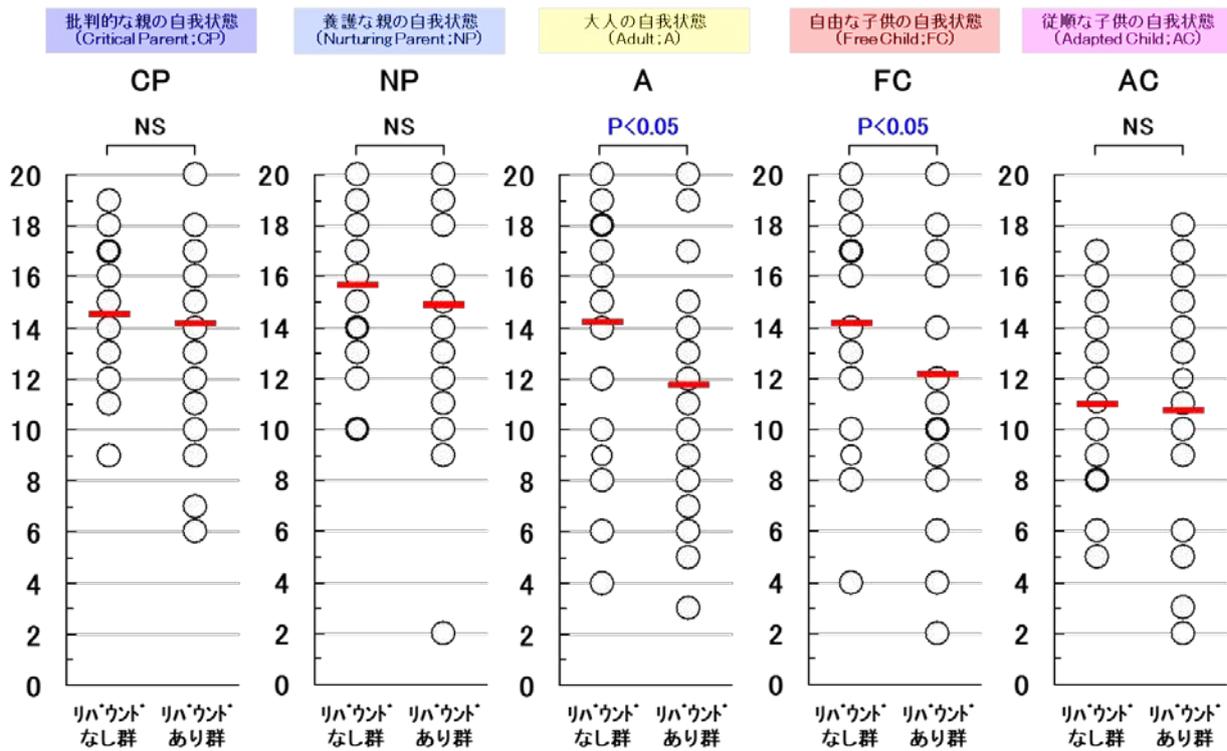
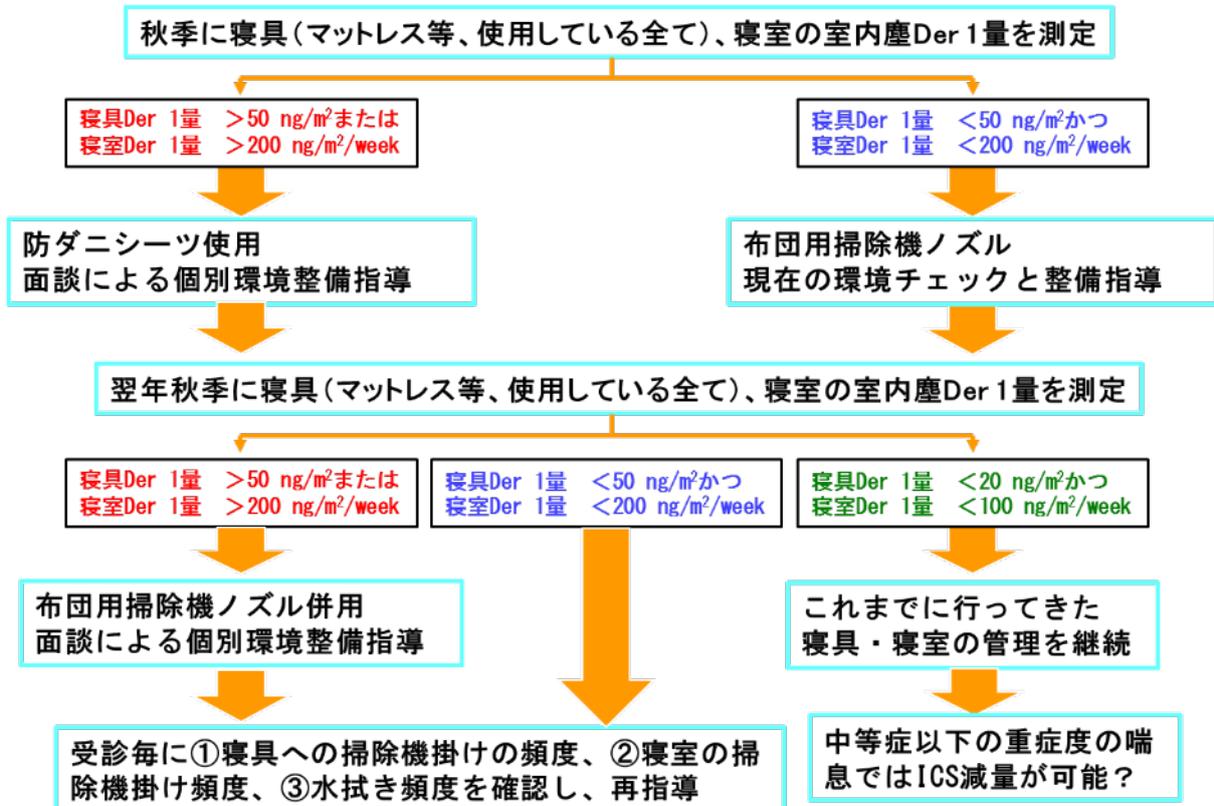


図10・寝具・寝室のDer 1量を減少させるための教育プログラム（手引き作成）



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
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	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	教授
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	大学院生

研究要旨

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）メーターのように在宅で測定し、その変動を見ることが可能になった。昨年までの検討結果から、①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いこと、②健常者にも FeNO 値に若干の日内変動がありそうであることがわかった。そこで本年度は、次に挙げる 2 点について検討を行った。①健常者の FeNO 値および PEF 値に日内変動があるか否かについて症例を増やして検討した。②未治療喘息患者に対して治療介入を行うことで FeNO および PEF の日内変動に変化が生じるか否かについて検討した。結果、健常者において朝の FeNO 値は夕の値と比べて有意に高値であった。同様に朝の PEF 値は夕方と比べて有意に低値であった。未治療喘息患者においては、健常者と比べて治療前 FeNO 日内変動幅は有意に大きく、治療後には治療前と比べて変動幅が小さくなる傾向にあった。以上より、健常者にも FeNO 値の日内変動がある可能性が示唆された。また、FeNO 日内変動は喘息コントロール指標の一つとして有用である可能性も示唆された。今後、健常者および喘息患者における FeNO 日内変動が生じるメカニズムの検討、および無作為化比較試験による FeNO 日内変動の喘息コントロールに対する有用性について検証していきたい。

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 (PEF) メーターのように在宅で測定し、その変動をみることで喘息コントロールに応用できる可能性が出てきた。昨年までの検討では、在宅において FeNO は PEF と同様にばらつきなく正確に測定可能であった。また、健常者の FeNO には日内変動がありそうなこともわかった。更に、コントロール不良喘息患者の FeNO 日内・週内変動は安定喘息患者や健常者よりも有意に大きいことがわかった。そこで、本年度の検討では、以下の 2 点について検討を行った。①健常者の FeNO 値および PEF 値に日内変動があるか否かについて症例を増やして検討した。②未治療の喘息患者に対して治療介入を行うことで FeNO および PEF の日内変動に変化が生じるか否かについて検討した。

B. 研究方法

1. 健常者における FeNO 値および PEF 値の日内変動の有無：

健常者に対して、引き続き自宅にて朝・夕 5 回ずつ FeNO および PEF 測定を 2 週間行ってもらい日内変動の有無を検討した。

2. 未治療喘息患者に対する喘息治療前後の FeNO 値および PEF 値の実測値および日内変動の変化：

当科外来を受診した未治療喘息患者に対して、治療前 1 週間および治療後 2 週間の期間、健常対象者と同様に自宅にて FeNO および PEF を朝夕 3 回ずつ 2 週間測定してもらい、その日内変動の変化について比較検討した。

なお、気管支喘息の診断は日本アレルギー学会の喘息予防・管理ガイドライン 2012 に基づいて、①咳嗽・喘鳴・呼吸困難のいずれかの症状が反復していること、②気道過敏性検査 (アストグラフ法) が陽性または③気管支拡張薬吸入前後における一秒量 (FEV1) が 12%以上かつ 200ml 以上の改善を認めた対象とした。

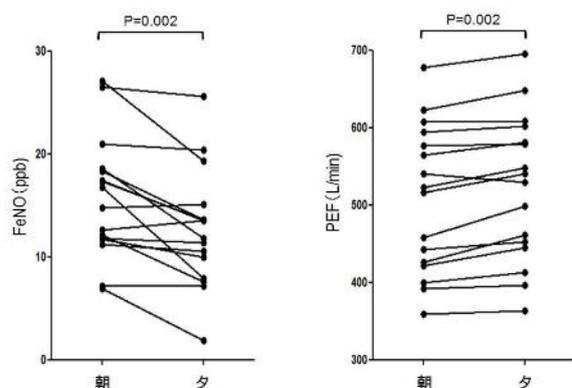
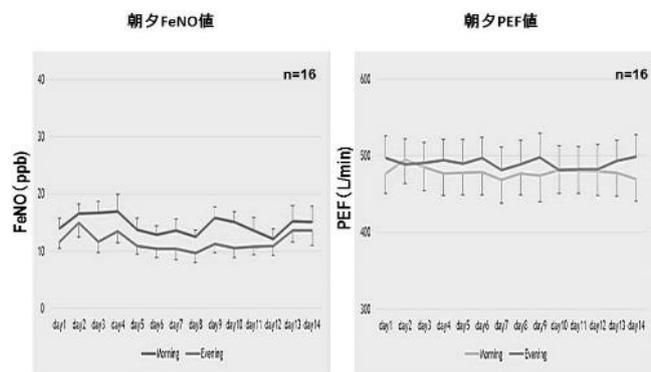
(倫理面への配慮)

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

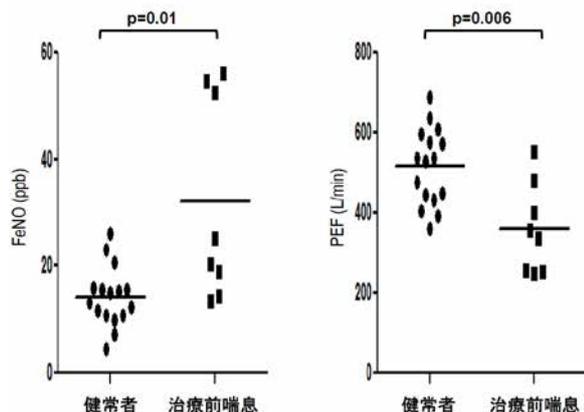
1. 健常者における FeNO 値および PEF 値の日内変動の有無：

健常者 16 名に対して自宅で朝夕の FeNO および PEF 測定を 5 回ずつ行い検討した。FeNO 値 (朝) (15.7 ± 5.90 ppb) は FeNO 値 (夕) (12.7 ± 5.72 ppb) と比べて有意に高値であった ($p=0.002$)。同様に PEF 値 (朝) (508 ± 95.6 L/min) は PEF 値 (夕) (522 ± 95.1 L/min) と比べて有意に低値であった ($p=0.002$)。

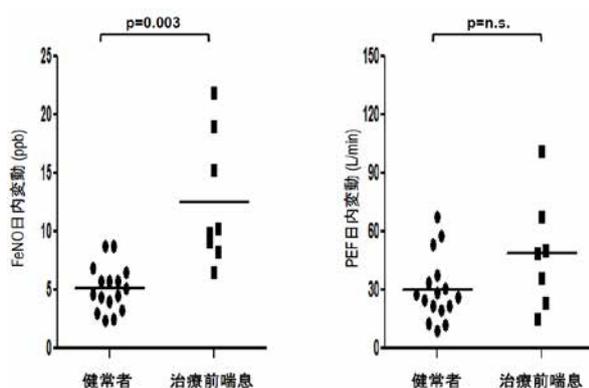


2. 未治療喘息患者に対する喘息治療前後の FeNO 値および PEF 値の実測値および日内変動の変化：

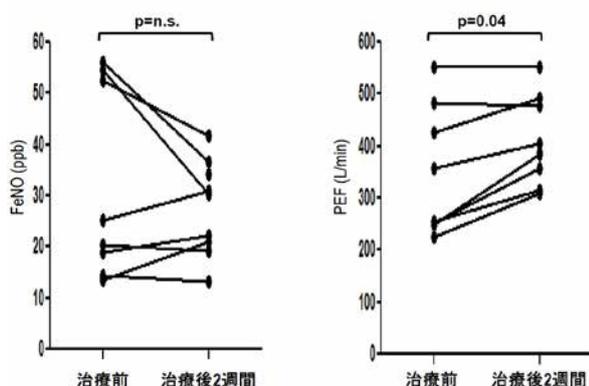
治療前喘息患者の FeNO 実測値は健常者と比べて有意に高値であり ($p=0.01$)、PEF 実測値は有意に低値であった ($p=0.006$)。



治療前喘息患者の FeNO 日内変動は健常者のよりも有意に大きかった ($p=0.003$). PEF 日内変動は治療前喘息患者で大きかったが、有意ではなかった。

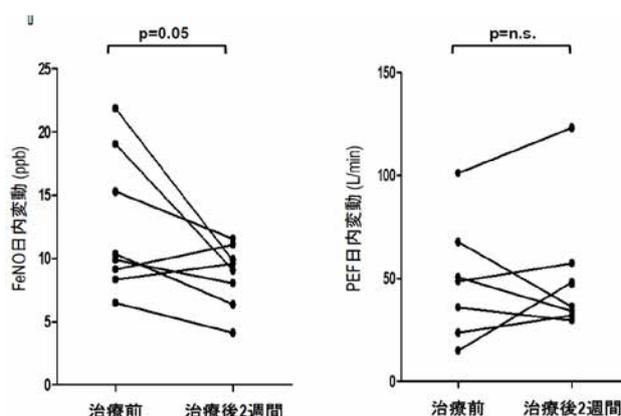


治療 2 週間後の FeNO 実測値は治療前と比べて差はなかった. 一方、治療 2 週間後の PEF 実測値に関しては治療前と比べて有意に上昇していた ($p=0.04$).



治療 2 週間後の FeNO 日内変動は治療前の日内変動と比べて小さくなる傾向にあった ($p=0.05$). しかし、治療 2 週間後の PEF 日

内変動は治療前と比べて変わりはなかった。



D. 考察

これまでの報告から健常者の PEF 値に日内変動があることは知られていた。しかし、健常者の FeNO 値にも日内変動があることが判明したことは新規性に富んだ結果であった。その機序は現時点では不明であるが、健常者気道の NO 産生源である iNOS 発現に関与しているとされる $\text{INF-}\gamma$ 産生と何らかの関連があるかもしれないことが推察される。今後、健常者および喘息患者の呼気凝縮液や血液検体を用いて $\text{INF-}\gamma$ ・ $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-4、IL-13 と FeNO 日内変動との関係について検討したいと考えている。一方、未治療喘息患者において治療介入前後における FeNO 値および PEF 値 (実測値・日内変動) の変化を検討した結果、FeNO に関しては実測値よりも日内変動が、PEF に関しては日内変動よりも実測値の方がより治療効果を反映する指標である可能性が示唆された。今後、どの程度の変動が良好な喘息コントロールを得るための cutoff 値であるか検討することで、その有用性について検証していきたいと考える。

E. 結論

携帯型 FeNO 測定器による在宅 FeNO 測定は喘息コントロールの新たな指標として有用である可能性が示唆された。また、健常者にも FeNO 日内変動があることがわかった。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Saito J, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar PK, Chung KF. Domiciliary diurnal variation of fractional exhaled nitric oxide for asthma control. *Eur Respir J*. 2014 43: 474-484
- 2) Saito J, Mackay AJ, Rossios C, Gibeon D, Macedo P, Sinharay R, Bhavsar PK, Wedzicha JA, Chung KF. Sputum-to-serum hydrogen sulfide ratio in COPD. *Thorax* 2014; 69: 903-909
- 3) Wang X, Tanino Y, Sato S, Nikaido T, Misa K, Fukuhara N, Fukuhara A, Saito J, Yokouchi H, Ishida T, Fujita T, Munakata M. Secretoglobin 3A2 Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Inflammation Through Inhibition of ERK and JNK Pathways in Bronchial Epithelial Cells. *Inflammation*. 2014 in press
- 4) 斎藤純平、棟方充. 新薬の最近の話題～フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロール fumarate 水和物配合薬～. *分子呼吸器病* 2014; 18: 118-122.

2.学会発表

- 1) Saito J, Mackay AJ, Rossios C, Gibeon D, Macedo P, Sinharay R, Bhavsar PK, Munakata M, Wedzicha AJ, Chung KF. Hydrogen sulfide (H₂S) in sputum and serum as a novel biomarker of COPD. Annual Congress of European Respiratory Society, Munich, Germany, 2014
- 2) Uematsu M, Saito J, Suzuki Y, Fukuhara A, Sato S, Misa K, Nikaido T, Fukuhara N, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Concomitant use of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and asthma control test (ACT) as markers for predicting asthma exacerbation. Annual Congress of European Respiratory Society, Munich, Germany, 2014
- 3) Fukuhara A, Saito J, Sato S, Suzuki Y, Uematsu M, Misa K, Nikaido T, Fukuhara N, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Rinnou K, Muraoka H, Suzuki H, Munakata M. The Relationship between serum uric acid and airflow limitation in the general Japanese population. Annual Congress of European Respiratory Society, Munich, Germany, 2014
- 4) Suzuki Y, Sato S, Saito J, Fukuhara A, Uematsu M, Misa K, Nikaido T, Fukuhara N, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Association between thunderstorm and asthma control. Annual Congress of European Respiratory Society, Munich, Germany, 2014
- 5) 斎藤純平、Mackay A、Wedzicha J、Chung KF、棟方充. 血清・喀痰硫化水素濃度は COPD の新たな急性増悪予測指標となる. 第 54 回日本呼吸器学会総会. 大阪、2014.4
- 6) 福原敦朗、斎藤純平、佐藤俊、鈴木康仁、植松学、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、谷野功典、石田卓、林王克明、村岡英夫、鈴木仁、棟方充. 一般集団検診における気流閉塞と血清尿酸値との関係. 第 54 回日本呼吸器学会総会. 大阪、2014.4
- 7) 佐藤俊、斎藤純平、福原敦朗、植松学、鈴木康仁、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、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学講座. COPD における安定期 FeNO 値の検討. 第 54 回日本呼吸器学会総会. 大阪、2014.4
- 8) 斎藤純平、棟方充、Chung KF. 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 26 回日

本アレルギー学会. 京都、2014.05

9) 植松学、斎藤純平、佐藤俊、福原敦朗、鈴木康仁、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、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学講座. 台風により症状悪化をきたす喘息症例の検討. 第26回日本アレルギー学会. 京都、2014.05

10) 鈴木康仁、斎藤純平、佐藤俊、福原敦朗、植松学、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、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学講座. 咳嗽患者における Leicester Cough Questionnaire(LCQ)の有用性の検討. 第26回日本アレルギー学会. 京都、2014.05

11) 福原敦朗、斎藤純平、佐藤俊、植松学、鈴木康仁、佐藤佑樹、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、谷野功典、棟方充. 客観的咳嗽評価指標である Leicester cough monitor (LCM) の有用性の検討. 第22回臨床喘息研究会. 広島、2014.10

12) 斎藤純平、Mackay A、Wedzicha J、Chung KF、棟方充. 血清・喀痰硫化水素濃度は COPD の新たな急性増悪予測指標となる. 第11回呼吸器バイオマーカー研究会. 東京、2014.11.

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（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書**

高齢者喘息の病態解明と治療・管理法の確立に関する研究

研究分担者 東田有智 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授
 研究協力者 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 准教授

研究要旨

高齢喘息患者は、喘息という疾患をある程度認識し、薬剤名や薬効は分からないが、吸入ステロイド薬の用法用量を守り、継続する必要性を理解しているという実態が判明した。しかしながら、実際に服薬率80%を達成していた患者の割合は58%と低かった。高齢者喘息診療において、医療従事者は患者の吸入手技を確認することが必要である。とくに、「吸入前の息吐き」、「DPI製剤で強く深くスーッと吸う」、「pMDI製剤で深くゆっくり吸う」、「吸入後の息止め」の項目が出来ていない割合が高かった。吸入手技、服薬アドヒアランスに注意しながら適切な管理を行えば、高齢喘息患者の身体活動度やQOLを保つことが期待できる。

A. 研究目的

平成25年度当班分担研究において、高齢喘息患者の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という結果が得られた。これを踏まえて、本年度の目的を、①吸入ステロイド薬の服薬アドヒアランスが良好でも、実際に正しく適切な吸入手技が行われていなければ臨床上問題である、②高齢者では身体活動量が低下するが、それが吸入手技、服薬アドヒアランス、QOLにどのように影響を与えるのか、ということについて検討することを目的とした。

B. 研究方法

当科外来通院中で、25年度研究に参加いただいた65歳以上の喘息患者のうち、本年度の研究に参加の承諾が得られた74名を対象とした（表1）（近畿大学医学部倫理委員会承認済）。身体活動量は国際標準化身体活動質問票（IPAQ 日本語版）を用いて測定された。吸入ステロイド薬の吸入手技の評価や疾患・薬剤に関する認識度は、日本喘息・COPDフォーラム（JASCOM）の病薬連携ツール吸入指導評価票と、各製薬企業で製作されている吸入デモ器を用いて調査した。服薬率は、処方実数と必要とするべき本数で算出した。QOLは、Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini AQLQ)（日本語版）

で評価した。服薬アドヒアランスは、25年度研究で用いたASK-20（Adherence Starts with Knowledge）の結果を用いた。

（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。

表1

症例数	74
性別(例)	男:女 = 32:42
年齢(平均±SD歳)	73.4±5.4
罹病期間(平均±SD年)	15.2±16.2
喫煙歴(例)	現:5 過去:26 無:43
合併症(例)※重複有	アレルギー性鼻炎:23 慢性副鼻腔炎:18 高血圧:31 狭心症:5 糖尿病:17 脂質異常症:24 高尿酸血症:5
治療ステップ(例)	1、2、3、4:5、27、31、11

C. 研究結果

疾患・薬剤に関する認識度調査の結果は、「疾患について分かる」は、(MDI製剤・pMDI製剤)（分かる：56%・47%、やや分かる・分からない：44%・53%）、「薬剤名・薬効が分かる」は、（分かる：13%・13%、やや

分かる・分からない：87%・87%）、「吸入薬の用法・用量が分かる」は、（分かる：86%・77%、やや分かる・分からない：14%・23%）、「継続治療の必要性が分かる」は、（分かる：100%・87%、やや分かる・分からない：0%・13%）であった（図1、2）。喘息とはどういう疾患かある程度は認識するが、使用している吸入薬名や薬効はほとんど知らないことが判明した。また、吸入ステロイド薬の用法用量は覚えており、定期的を使用する必要性は理解していることが見受けられた。

図1

疾患・薬剤に関する認識度（DPI 42例）

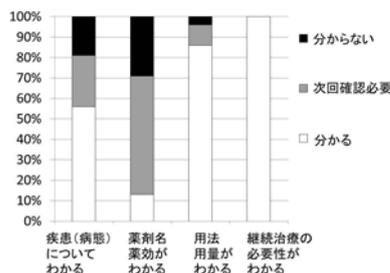
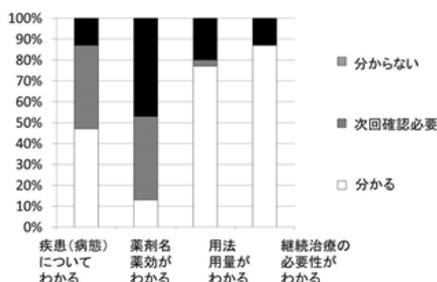


図2

疾患・薬剤に関する認識度（pMDI 32例）



吸入手技を評価すると、「吸入前の息吐き」ができていない（もしくは次回確認が必要）患者は、DPI製剤使用者で51%、pMDI製剤使用者で53%と高かった。また、「DPI製剤を強く深くスーッと吸う」の出来ていない（もしくは次回確認が必要）患者は25%、「pMDI製剤を深くゆっくり吸う」の出来ていない（もしくは次回確認が必要）患者は41%であった。さらに、「吸入後の息止め」の出来ていない患者は、DPI製剤使用者で50%、pMDI製剤使用者で56%にのぼった。吸入後のうがいは、ほぼ90%以上の患者でできていた。PMDI製剤使用者で「振る」の出来ていない（もしくは次回確認が必要）割

合が69%と高値であったが、薬品によっては、振らなくてもよいのがあるためと考えられた（キュバール®、オルベスコ®）（図3、4）。

図3

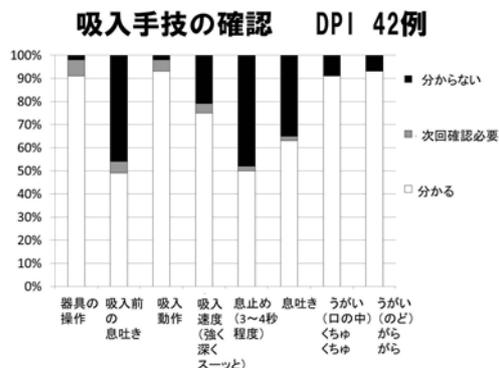
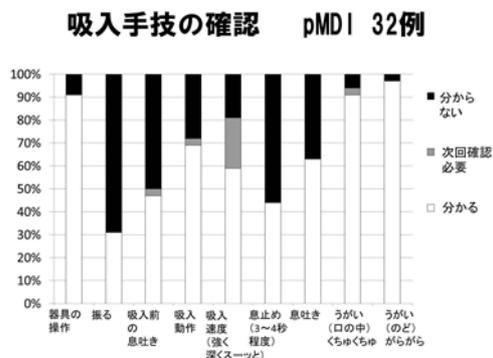
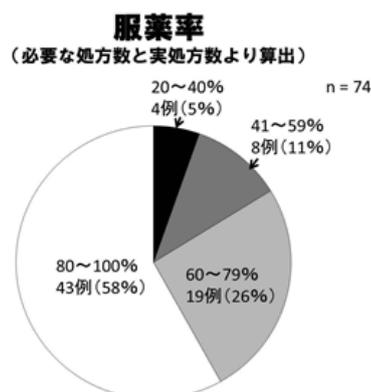


図4



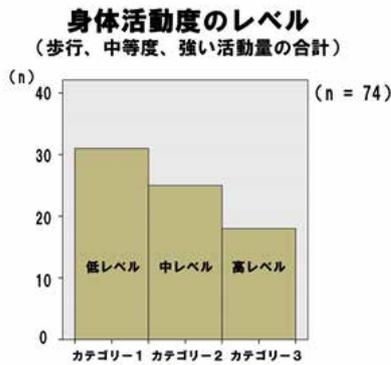
服薬率は、20~40%：5%、41~59%：11%、60~79%：26%、80~100%：58%と、約半数の患者が80%以上であった（図5）。

図5



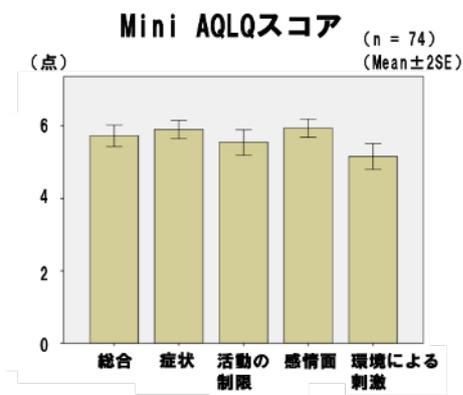
身体活動度レベルは、カテゴリー1（低レベル）：42%、カテゴリー2（中レベル）：34%、カテゴリー3（高レベル）：24%と、約半数で低レベルの身体活動度であった（図6）。

図6



Mini AQLQは、総合：5.7、症状：5.9、活動の制限：5.6、感情面：5.9、環境による刺激：5.2であった (図7)

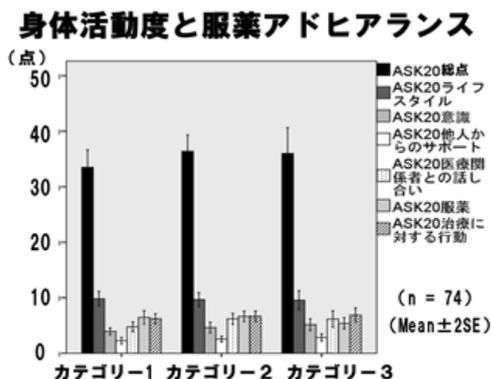
図7



身体活動度レベルと吸入手技 (吸入手技すべてのチェック項目の出来不出来を点数化) との関連性を検討すると、DPI製剤使用者およびpMDI製剤使用者ともに、それらの間に有意な関連性は認められなかった (表なし)。

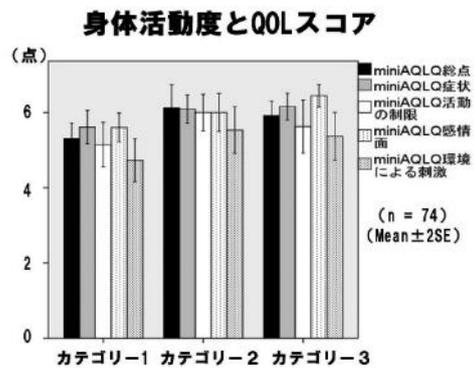
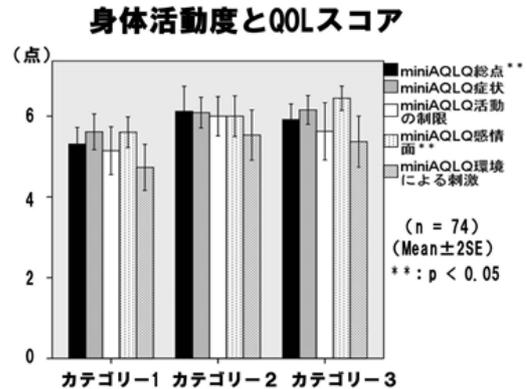
ASK-20による服薬アドヒアランス点数が高いほど、アドヒアランスの障壁が大きいのか、アドヒアランス行動に問題があることを示す。身体活動度とASK-20総点や各ドメインとの間には有意な関連性は認められなかった (図8)。

図8



身体活動度とmini AQLQによるQOLとの関連性の検討では、身体活動のカテゴリーが上がるにつれてQOLスコアのうち、総点と感情面の上昇が認められた (図9)。

図9



D. 考察

疾患・薬剤に関する認識度調査や吸入手技確認のために使用したJASCOM病薬連携ツールの吸入指導チェック項目シートは、シンプルかつ最低限吸入指導に必要な項目で構成されている。本シートを用いた調査結果より、高齢喘息患者は、喘息という疾患をある程度認識し、薬剤名や薬効は分からないが、吸入ステロイド薬の用法用量を守り、継続する必要性を理解しているという実態が判明した。しかしながら、服薬率は、一般的に良好といわれている80%を達成していた患者の割合は58%と低いという実態が明らかになった。

高齢喘息患者にデモ器を用いて吸入手技を実演してもらったところ、「吸入前の息吐き」、「DPI製剤で強く深くスーッと吸う」、「pMDI製剤で深くゆっくり吸う」、「吸入後の息止め」の出来ていない患者の割合が多かった。過去に吸入指導を受けていても正し

い方法で吸入薬を使用していない患者がいるため、日常診療においては、ときどき患者の吸入手技を確認し、もし出来ていなければ再指導することが必要であると考えられた。しかしながら、実際の吸入手技を観察した高齢喘息患者の中には、上記の手技のうち、「DPI製剤で強く深くスーッと吸う」、「pMDI製剤で深くゆっくり吸う」といった手技の出来ない場合や、手先の器用さが衰えたり、理解力不足のためなど、どうしても吸入薬が使用できない場合がある。このような場合には、家族や介護者の元で吸入薬を使用したり（例；スぺイサー付きのpMDI製剤）、時にはネブライザーを用いることも有用ではないかと考えられる。さらには経口薬、貼付薬を選択することも考えられる。

今回の研究では、身体活動と吸入手技や服薬アドヒアランスとの間には有意な関連性を認めなかった。吸入手技ができるかどうか、服薬アドヒアランスの障壁が大きいのか、アドヒアランス行動に問題があるかどうかは、日常の身体活動度には左右されないと示唆された。

身体活動度とQOLとの間には関連性が認められ、身体活動度が高いほど、QOLが良好であることが分かった。喘息治療ステップとQOLとの関連性も検討したが、特に有意な関連性は認められなかったため、喘息の重症度が高くなっても、身体活動度が保たれておれば、QOLは良好であることが考えられた。

E. 結論

高齢者喘息診療において、医療従事者は患者の吸入手技を確認することが必要である。とくに、「吸入前の息吐き」、「DPI製剤で強く深くスーッと吸う」、「pMDI製剤で深くゆっくり吸う」、「吸入後の息止め」の項目が出来ていないことが多い。吸入手技、服薬アドヒアランスに注意しながら適切な管理を行えば、身体活動度やQOLを保つことが期待できる。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) 岩永賢司、東田有智. 吸入手技の重要性—いかに吸入指導を行うか— 喘息医療連携の現状—吸入指導の観点から— Respiratory Medical Research. 2014 2: 60-62
- 2) 岩永賢司、東田有智 患者教育に役立つ喘息の基本病態について Apo Talk. 2014 36: 12-13
- 3) 岩永賢司、東田有智. 高齢者喘息と治療アドヒアランス アレルギーの臨床 2014 34: 41-44

2.学会発表

- 1) 岩永賢司、東田有智 高齢者喘息の服薬アドヒアランスとコントロールに影響する因子の検討：第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014年：京都

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（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

強制オシレーション法による喘息のクラスター分類に関する研究

研究分担者 檜澤伸之 筑波大学医学医療系呼吸器内科 教授

研究要旨

喘息において環境因子と遺伝因子との交互作用により形作られる分子病態の多様性を理解することは、個々の分子病態に基づいた喘息の診断や治療の実施に繋がり、特に難治性喘息においては、新規治療法の開発のためにも極めて重要な課題である。我々は強制オシレーション法によって得られた呼吸リアクタンス (Xrs) と呼吸抵抗 (Rrs) の指標を用いて、臨床的に異なる特徴を有する 4 つの喘息クラスターの存在を明らかにした。特に、高 Xrs、低 Rrs で特徴づけられる群と、低 Xrs、高 Rrs で特徴づけられる群とでは、罹病期間が大きく異なっており、気道リモデリングの程度の違いを反映している可能性が考えられた。

A. 研究目的

喘息において環境因子と遺伝因子との交互作用により形作られる分子病態の多様性を理解することは、個々の分子病態に基づいた喘息の診断や治療の実施に繋がり、特に難治性喘息においては、新規治療法の開発のためにも極めて重要な課題である。呼吸抵抗 (Rrs) は気道抵抗や組織抵抗等の呼吸器系全体の粘性抵抗の和を表し、呼吸リアクタンス (Xrs) は呼吸器システムの弾力性や慣性に関わる指標である。強制オシレーション法 (FOT) は Rrs と Xrs を安静換気で評価することができ、既に喘息の診断や治療に幅広く応用されている。本研究では FOT の指標を用いて喘息のクラスター分類を行い、各喘息クラスターの臨床的特徴を明らかにすることで、喘息診療における FOT 測定の意義を明確にすると同時に、分子病態の多様性を反映するような喘息表現型の同定を試みる。

B. 研究方法

筑波大学附属病院通院中の喘息患者 72 名を対象に、FOT で計測される 4 項目 (5Hz, 20Hz のそれぞれの呼吸抵抗 R5、R20、共振周波数までのリアクタンスの積分 ALX、共振周波数 Fres) を用いてクラスター解析(Ward法)を行った。年齢、発症年齢、BMI、末梢血好酸球数、呼気 NO、総 IgE 値、アレルギー

特異的 IgE 抗体、BMI、喫煙行動、重症度などの臨床的な特徴を、各クラスター間で比較検討した。肺コンプライアンスが変化していると考えられる肺気腫、肺線維症、胸郭の変形のある陳旧性肺結核などの疾患、気管支拡張症のような気道内腔が変形している疾患については検討から除外した。

C. 研究結果

喘息患者全体 (N=76) では Xrs と Rrs には強い正の相関 ($r>0.9$, $p<0.0001$) が認められた。しかし、低肺機能や重症度は Rrs ではなく Xrs と強く関連した。一方、クラスター解析では Xrs と Rrs のそれぞれの高低により 4 つの喘息群に分類された (A 群: 高 Xrs、低 Rrs、B 群: 低 Xrs、高 Rrs、C 群: 低 Xrs、低 Rrs、D 群: 高 Xrs、高 Rrs)。Xrs、Rrs のいずれもが高値を示すクラスター D 群は最も呼吸機能が低下し、さらに末梢気道の不均等換気を反映するとされる R5-R20 値が最も高い値を示した。一方、特に Xrs が高く、Rrs が正常のクラスター A 群においても 1 秒率低下、重症度が高い、非アトピー、気道可逆性が小さい、などの重症喘息としての特徴が認められた。Xrs が正常、Rrs が高いクラスター B 群では 1 秒率が正常、重症度が軽く、可逆性が大きく、若年発症アトピー型や肥満が多いといった特徴が認められた。罹病期間は

A群で平均27.5年、B群で15年と有意にA群で長かった。

D. 考察

強制オシレーション法は被験者に努力を行わせることなく呼吸抵抗、呼吸リアクタンスといった呼吸器系メカニクスの指標を測定するが、スパイロメトリーと違い努力呼気が必要でないことからその有用性が注目されている。過去の報告において喘息の重症度の判定基準の一つである%FEV1は、Fresと最も関連することが報告されている。今回、我々はFOTによって得られたXrsとRrsの指標のみを用いて、臨床的に異なる特徴を有する4つの喘息クラスターの存在を明らかにした。特に、高Xrs、低Rrsで特徴づけられるA群と、低Xrs、高Rrsで特徴づけられるB群とでは、罹病期間が大きく異なっており、気道リモデリングの違いを反映している可能性が考えられた。リモデリングについては、気道壁の肥厚と周辺肺の構造の変化を伴うため、肺の弾性抵抗に大きな影響があると考えられる。一方、好酸球性炎症の指標とされているFeNOは一秒率とは有意に関連したものの、Xrs、Rrsとの関連はなく、喘息クラスター間でも有意な違いを認めなかった。モストグラフの各指標が直接的には気道炎症の程度を反映するものではないことを示唆している。今後は対象症例数を増やし、今回同定した4群の喘息の臨床的特徴や病態の違いをより明確にすることで、FOT測定の臨床的意義を明らかにできる可能性がある。

E. 結論

FOTによって得られたRrsとXrsを用いることにより、喘息は肺機能や重症度、アトピーの頻度が異なる4つのクラスターに分類された。喘息分子病態の多様性がFOTに反映されている可能性がある。

G. 研究発表

1.論文発表

1)清水薫子, 今野 哲, 木村孔一, 荻 喬博,

谷口菜津子, 清水健一, 伊佐田朗, 服部健史, 檜澤伸之, 谷口正実, 赤澤 晃, 西村正治: 北海道上士幌町における成人喘息, アレルギー性鼻炎有病率の検討—2006年, 2011年の比較—.アレルギー 2014; 63(7): 928-937

2)飯島弘晃, 山田英恵, 谷田貝洋平, 金子美子, 内藤隆志, 坂本透, 増子裕典, 広田朝光, 玉利真由美, 今野哲, 西村正治, 檜澤伸之: 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—Thymic stromal lymphopietin (TSLP) 遺伝子と喫煙の役割—.アレルギー 2014; 63(1): 33-44

3) Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genomewide association study identifies HAS2 as a novel susceptibility gene for adult asthma in a Japanese population. Clin Exp Allergy. 2014; 44(11): 1327-34

4)Nanatsue K, Ninomiya T, Tsuchiya M, Tahara-Hanaoka S, Shibuya A, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Arinami T, Noguchi E. Influence of MILR1 promoter polymorphism on expression levels and the phenotype of atopy. J Hum Genet 2014; 59(9): 480-3

5)Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M. Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 113(1): 31-36

6) Konno S, Hizawa N, Makita H, Shimizu K, Sakamoto T, Kokubu F, Saito T, Endo T, Ninomiya H, Iijima H, Kaneko N, Ito YM, Nishimura M; J-Blossom Study

Group. The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma. Pharmacogenet Genomics. 2014; 24(5): 246-55

Sakamoto, H Iijima, T Naito, E Noguchi, T Hirota, M Tamari, N Hizawa : The Role Of Lung Function Genes In The Development Of Asthma. ATS 2014 International Conference San Diego, USA

2.学会発表

- 1) 檜澤伸之. 喘息のエンドタイプにもとづく治療の可能性 シンポジウム 中高年発症喘息のフェノタイプ, エンドタイプ. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014: 京都
- 2) 檜澤伸之: エビデンスからの SMART 療法イブニングシンポジウム 4 今後の喘息・COPD 治療～ICS/LABA の有用性～: 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2014: 京都
- 3) Y Yatagai, T Sakamoto, H Yamada, H Masuko, H Iijima, T Naito, E Noguchi, T Hirota, M Tamari, N Hizawa: Genome-Wide Association Study Identifies Hyaluronan Synthase 2 (HAS2) As A Susceptibility Gene For Adult Asthma In A Japanese Population. ATS 2014 International Conference San Diego, USA
- 4) H Yamada, Y Yatagai, H Masuko, T

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（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
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 名誉教授/平成医療短期大学 学長
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	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授
	寺本貴英	岐阜大学医学部 非常勤講師
	大西秀典	岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
	川本典生	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 併任講師
	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
	多賀俊明	市立長浜病院 院長
	木全かおり	かわしまファミリークリニック 小児科

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 26 年度は上記目的のうち、主として、乳幼児喘息そのものの軽快、治癒を目指した治療法の確立につき試案（両輪療法－近藤）を作成し、その治療法を実践して評価した。その結果、制御性 T 細胞の一つの重要な指標である 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。さらに今回は、使用後 3～6 か月（day90-180）の状況を検討するプロトコールを作成して、すすめた。その結果、別の症例 11 例で、使用後 3～6 か月（day90-180）でみたところ、Th1/Th2 比が増加する症例が多かった。特に LTC4S A-444C の変異型、IL-13 R110Q の野生型で上昇する症例が多かった。

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

平成 26 年度は上記目的のうち、主として、乳幼児喘息そのものの軽快、治癒を目指した治療法の確立につき試案（両輪療法－近藤）を作成し、その治療法を実践して評価した。

（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、患者あるいは保護者の同意を得、十分に個人情報保護などに配慮して行った。

C. 研究結果

乳幼児喘息の軽快、治癒を目指して、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ールを作成して、検討した（表 1）。

そのプロトコールは、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った。パラメーターとしては、Th1/Th2, Treg(CD4, CD25, FoxP 陽性細胞), Th17, IgG4, IgE とした。また、薬剤反応性確認のため、喘息日誌の記載、有効性