

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。11 例で検討された。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、使用后 1 か月で、増加する傾向がみられた。

表 1 対象および方法

対象および方法	
対象: 気管支喘息として 1 か月以上何らかの長期管理薬で治療されている児	
方法:	
来院 (day -14)	
<ul style="list-style-type: none"> ① 説明文書による説明と同意書取得 ② 喘息日誌の交付 	
来院 (day 0)	
<ul style="list-style-type: none"> ③ 採血 Th1/Th2 Treg:CD4, CD25, foxP3 陽性細胞 Th17 IgG4 IgE 遺伝子検査 (LTC4S -444, IL-13 R110Q) ④ IPD (5mg/kg/day 分2) で処方、定期来院 	
来院 (day 30 or 90-180)	
<ul style="list-style-type: none"> ⑤ 採血 Th1/Th2 Treg:CD4, CD25, foxP3 陽性細胞 Th17 IgG4 IgE ⑥ 喘息日誌の回収 	

表 2 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化 (倍) 3-6 ヶ月

Th2 サイトカイン阻害薬投与前後 (3-6 か月) の変化 (倍)										
LTC4S (A-444C)	IgE	IgG4	Th1/Th2	Th1	Th2	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Th17 (%Gated)	Th17 (%Total)	
野生	AA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	1.04	0.80
	AA	0.80	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	1.40	2.00
	AA	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43	0.38
	AA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00	1.50
	AA	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51	1.00
	AA	1.50	1.00	0.94	1.24	1.31	0.87	0.83	1.33	1.00
平均	0.94	1.16	0.96	1.08	1.35	0.98	0.945	0.95	1.08	
変異	AC	0.53	2.34	0.88	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20	1.00
	AC	0.80	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88	1.50
	AC	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.89	0.83	1.74	1.33
	AC	1.53	0.91	1.18	1.47	1.25	0.74	0.73	0.32	0.20
	AC	1.40	0.88	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83	4.50
	AC	1.50	1.00	0.94	1.24	1.31	0.87	0.83	1.33	1.00
平均	1.14	1.17	1.29	1.08	0.91	0.91	0.914	1.99	1.71	

さらに今回は、使用后 3~6 か月 (day90-180) で検討した (表 2.3) その結果、別の症例 11 例で、使用后 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。

表 3 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化 (倍) 3-6 ヶ月

Th2 サイトカイン阻害薬投与前後 (3-6 か月) の変化 (倍)										
IL-13 (R110Q)	IgE	IgG4	Th1/Th2	Th1	Th2	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Th17 (%Gated)	Th17 (%Total)	
野生	GG	0.68	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	1.40	2.00
	GG	0.80	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88	1.50
	GG	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43	0.38
	GG	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.89	0.83	1.74	1.33
	GG	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51	1.00
	GG	1.53	0.91	1.18	1.47	1.25	0.74	0.73	0.32	0.20
平均	0.96	1.08	1.10	1.08	1.24	0.94	0.87	0.88	1.07	
変異	GA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	1.04	0.80
	GA	0.53	2.34	0.88	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20	1.00
	GA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00	1.50
	GA	1.40	0.88	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83	4.50
	GA	1.50	1.00	0.94	1.24	1.31	0.87	0.83	1.33	1.00
	平均	1.12	1.27	1.13	1.08	1.05	0.95	1.00	2.08	1.72

D. 考察と E. 結論

乳幼児喘息の軽快、治癒を目指して、抗炎症薬に加えて 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、検討をした。制御性 T 細胞は、アレルゲン免疫療法による生体の免疫系の改善の一つの重要な指標とされていることから、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によって、制御性 T 細胞の一つの重要な指標である Treg の比率、さらには Th1/Th2 比率が増加傾向をしたことは重要な意味を持つ。Th1/Th2 バランスの是正が示されると共に、アレルギー改善への方向が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kondo N, Kuwabara M, Matsui E, Kodama H, Kumada M, Kondo K, Nagata T, Toida S, Mishina H, Iwasaki J, Matsuno Y, Furuta Y, Shinoda A, Yoshizaki S, Tanaka C, Akita A, Taguchi K, Hirano K. Personalized Medicine for bronchial asthma and allergies. Personalized Medicine Universe 2014; 3: 11-14
- 2) Yamamoto T, Tsutsumi N, Tochio H,

- Ohnishi H, Kubota K, Kato Z, Shirakawa M, Kondo N. Functional assessment of the mutational effects of human IRAK4 and MyD88 genes. *Mol Immunol* 2014; 58: 66-76
- 3) Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Kawamoto N, Kasahara K, Ohara O, Kondo N. Clinical and Genetic Characterization of Japanese Sporadic Cases of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis Syndrome from a Single Medical Center in Japan. *J Clin Immunol* 2014; 34: 584-593
- 4) Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, Shoji S, Yamada H, Nakamura K. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. Japanese Society of Allergology. *Allergol Int* 2014; 63: 377-398
- 5) Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, Morikawa A. Japanese guideline for childhood asthma 2014. Japanese Society of Allergology; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. *Allergol Int.* 2014; 63: 335-356
- 6) Funato M, Uemura O, Ushijima K, Ohnishi H, Orii K, Kato Z, Yamakawa S, Nagai T, Ohara O, Kaneko H, Kondo N. A Complement Factor B Mutation in a Large Kindred with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Clin Immunol* 2014; 34:691-695
- 7) Kimura T, Tsutsumi N, Arita K, Ariyoshi M, Ohnishi H, Kondo N, Shirakawa M, Kato Z, Tochio H. Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human IL-18 and its extracellular complexes. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* 2014; 70: 1351-1356
- 8) Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, Morikawa A, Aihara Y, Akasawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikebe T, Ichikawa K, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2012. *Pediatr Int* 2014; 56: 441-450
- 9) Tsutsumi N, Kimura T, Arita K, Ariyoshi M, Ohnishi H, Yamamoto T, Zuo X, Kondo N, Shirakawa M, Tochio H, Kato Z: The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18. *Nat. Commun* 2014; 5: 5340 doi: 10.1038/ncomms6340
- 10) 近藤 直実 : 【小児の治療指針】 免疫・アレルギー 免疫不全症を伴うよく定義された症候群. *小児科診療増刊* 2014; 77: 231-234
- 11) 近藤直実, 桑原愛美, 小玉ひとみ, 熊田ますみ, 近藤邦代, 長田登美子, 樋田小百合, 三品弘司, 岩崎淳子, 松野ゆかり, 古田弥生, 篠田晃子, 吉崎純夫, 田中千絵, 秋田明子, 田口幸太郎, 平野喜美子. IgGサブクラス欠損症. *呼吸* 2014; 33: 486-494

2.学会発表

- 1) 松井永子, 川本典生, 鹿野博明, 篠田紳司, 浅野 勉, 後藤加寿美, 金子英雄, 福富 悌, 木全かおり, 深尾敏幸, 近藤直実 : 小児気管支喘息を対象とした Th2 サイトカイン阻害薬の追加投与前後のパラメーターの比較に関する研究. 日本小児アレルギー学会 (第 51 回) (2014 年 11 月 8 日, 四日市)
- 2) 2) 木村 豪, 堤 尚孝, 有田恭平, 有吉

眞理子, 大西秀典, 白川昌宏, 近藤直実,
朽尾豪人, 加藤善一郎: アレルギー、自
己免疫、自己炎症疾患治療薬に向けた
IL-18 受容体高次複合体の構造解析. 日本
小児アレルギー学会 (第 51 回) (2014 年
11 月 9 日, 四日市)

- 3) 3) 桑原愛美, 堀信宏, 近藤直実: 気管
支喘息のテーラーメイド的予知と予防
**Personalized prediction and prevention
for bronchial asthma.** 国際個別化医療学
会学術集会 (第 19 回) (2014 年 11 月 15
日, 東京)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

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

日本における小児期発症気管支喘息のフェノタイプに関する研究

研究分担者	下条 直樹	千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授
研究協力者	井上 祐三朗	千葉大学大学院医学研究院小児病態学 助教
	佐藤 泰憲	千葉大学医学部附属病院臨床試験部 講師
	木村 博一	国立感染症研究所・ウイルス学・生体防御学室 室長
	山出 史也、山本 健	千葉大学医学部附属病院小児科
	星岡 明、富板 美奈子、山出 晶子、秋葉 靖、三角 祥子	千葉県こども病院アレルギー・膠原病科
	渡邊 博子、佐藤 一樹、鈴木 修一	国立病院機構下志津病院小児科
	有馬 孝恭、千葉 浩輝	君津中央病院小児科
	中野 泰至	東千葉メディカルセンター小児科

研究要旨

小児期発症気管支喘息をクラスター分析により分類し、新たなフェノタイプを明らかにすることを目的として検討を行った。

6才以上の小児期発症気管支喘息患者 67名において、年齢、性別、家族歴、肥満の有無、ペットの飼育歴、他のアレルギー疾患の合併、末梢血好酸球数、血清総 IgE、15項目の吸入抗原特異的 IgE、呼吸機能、呼気 NO 濃度、治療ステップ、治療コントロール状態などおよそ 60項目を同時期に調査し、Ward 法によるクラスター解析により2つのクラスターを同定した。クラスター間で治療コントロール状態と呼吸機能に違いを認めないにも関わらず、呼気 NO 濃度に違いを認めた。また、性別と血清総 IgE 値により2つのクラスターの判別が可能であることが示唆された。

3つの小児気管支喘息特異的血清 microRNA(miR)を用いたクラスター解析では、小児気管支喘息患者は4つのクラスターに分類された。この中でも、血清 miR-144 と血清 miR-185 が高く、血清 miR-486 が低いクラスターは、末梢血好酸球数や血清総 IgE 値が低く、呼気 NO 濃度も低かった。miR 発現を含めたフェノタイプは、病態を反映した新たなエンドタイプである可能性があり、今後検討を進める必要があると考えられる。

A. 研究目的

近年、成人喘息においては、喘息の症状・重症度・悪化因子・薬剤に対する治療反応性・予後などに多様性があることが明らかとなっている。異なる表現型（フェノタイプ）の背景には、異なる病態がある可能性があり、そのような病態を反映したフェノタイプ（エンドタイプ）を明らかにしていくことで、より適切な治療介入が可能になると考えられている。一方、小児気管支喘息のフェノタイプやエンドタイプについての検討は少ない。

クラスター分析は、多変量解析の一つであり、多数の変数で評価したサンプルの関係を視覚化することが可能であり、従来の分類では分からない、より有意義な分類を発見できる可能性がある。そこでわれわれは、小児期発症気管支喘息をクラスター分析により分類し、新たなフェノタイプを明らかにすることを目的として検討を行っている。

本年度は、小児期発症気管支喘息患者において、呼吸機能や呼気 NO などを含めた、およそ 60項目を同時期に調査し、好酸球性気

道炎症に関連するフェノタイプの検討をおこなった。また、血清 microRNA(miR)発現を用いて、小児気管支喘息の新たなフェノタイプ・エンドタイプの同定を試みた。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院、千葉県こども病院、国立病院機構下志津病院の小児科外来に通院中の6才以上の小児期発症気管支喘息患者67名（男性46名、女性21名、年齢6才-21才）を対象とし、年齢、性別、家族歴、肥満の有無、ペットの飼育歴、他のアレルギー疾患の合併、末梢血好酸球数、血清総IgE、15項目の吸入抗原特異的IgE、呼吸機能、呼気NO濃度、治療ステップ、治療コントロール状態などおよそ60項目を同時期に調査し、Ward法によるクラスター解析を行った。

また、分担研究者らがこれまで同定した3つの小児気管支喘息特異的血清miRの発現を用いて、クラスター解析を行った。

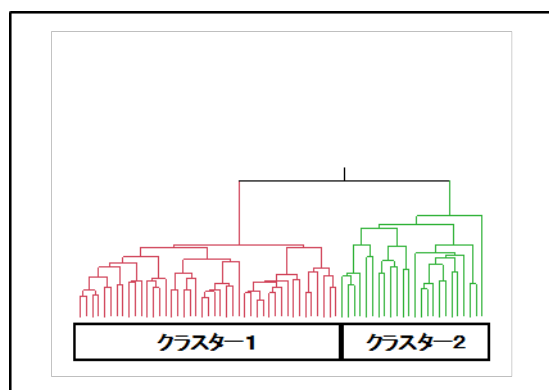
（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言を遵守し、千葉大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

クラスター解析により、2つのクラスターが同定された（図）。

図 小児期発症気管支喘息患者におけるクラスター解析結果



クラスター2はクラスター1と比較して、有意に男児が多く、アトピー性皮膚炎の合併が多かった。家族歴では、父親の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎が多かった。また、末梢血好酸球数が多く、血清総IgE値、吸入抗原特異的IgE、呼気NO濃度が高かった。一

方、クラスター間で年齢、発症年齢、肥満の有無、呼吸機能、治療ステップ、治療コントロール状態に差は認めなかった。クラスターは、性別と血清総IgE値により良好に判別可能であった。

3つの小児気管支喘息特異的血清miRを用いたクラスター解析では、小児気管支喘息患者は4つのクラスターに分類された。この中でも、血清miR-144と血清miR-185が高く、血清miR-486が低いクラスターは、末梢血好酸球数や血清総IgE値が低く、呼気NO濃度も低かった。

D. 考察

治療コントロール状態と呼吸機能に違いを認めないにも関わらず、呼気NO濃度に違いを認めることから、好酸球性気道炎症の程度が異なるフェノタイプの存在が示唆された。

また、小児気管支喘息特異的血清miRを用いたクラスター解析で明らかとなった、血清miR-144と血清miR-185が高く、血清miR-486が低いクラスターは、末梢血好酸球数や血清総IgE値が低く、呼気NO濃度も低いことから、軽症喘息のフェノタイプを呈すると考えられた。このようなmiR発現を含めたフェノタイプは、病態を反映した新たなエンドタイプである可能性があり、今後検討を進める必要があると考えられる。

E. 結論

小児期発症気管支喘息には、性別と血清総IgE、あるいは血清miR発現プロファイルにより判別されるフェノタイプがあり、好酸球性気道炎症の多寡と関連している。これらのフェノタイプが、成人喘息への進展とどのように関連するか、今後の検討が必要である。

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

気管支喘息における気道炎症指標を含めた重症度別クラスター解析
-多施設共同研究の結果から-

長瀬洋之^{1,2}、釣木澤尚実^{1,3}、岩永賢司^{1,4}、田中明彦^{1,5}、谷田貝洋平^{1,6}、斎藤純平^{1,7}、鈴川真穂^{1,8}、東元一晃^{1,9}、井上博雅^{1,9}、棟方 充^{1,7}、檜澤伸之^{1,6}、相良博典^{1,5}、東田有智^{1,4}、秋山一男^{1,3}、出原賢治¹⁰、中村裕之^{1,11}、大田 健^{1,8}

厚生労働科学研究 喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究班¹、帝京大学医学部附属病院²、国立病院機構相模原病院³、近畿大学医学部附属病院⁴、昭和大学病院⁵、筑波大学医学部附属病院⁶、福島県立医科大学病院⁷、国立病院機構東京病院⁸、鹿児島大学医学部附属病院⁹、佐賀大学 分子生命科学¹⁰、金沢大学大学院医学研究科社会医学系¹¹

要 旨

【目 的】いまだに約 1,500 人/年の喘息死が発生しており、喘息死に到りうる重症化の背景因子を同定し、対策を講じる必要がある。本研究は、クラスター解析を用いて重症喘息の背景因子を検討し、今後の管理指針を考察した。

【方 法】吸入ステロイド薬 (ICS) を 1 年以上使用し、喘息専門施設受診中の 645 例を対象に、呼吸機能、治療内容、コントロール状態、呼気一酸化窒素濃度や血清ペリオスチンを含む気道炎症指標等の、40 指標を収集した。相互に相関の少ない 28 指標を選択し、Ward 法を用いてクラスター解析を行った。軽症群 (Low 群: n=134) と、中等症・重症群 (High 群: n=511) の 2 群にわけて解析した。

【結 果】Low 群は 3 クラスターに分類されたが、クラスター間で背景因子の差が乏しかった。High 群は 5 クラスターに分類された。ICS 量が多いが ACT スコアが低い、コントロール不良クラスターが 2 つ存在した。High 群の 41.4% を占めるクラスター 2 は、最も増悪が多く、中等度の 2 型炎症を有していた。クラスター 5 は、次いで増悪が多く、2 型炎症が最も強かったが、重症群の 2.9% を占める小クラスターであった。

【結 論】重症群の 4 割を占め、最も入院率が高いクラスター 2 への適切な対応が今後の喘息死や医療経済負担を低減する上で重要である。本クラスターは、2 型炎症を標的とした分子標的薬の恩恵をうける背景を有しているが、高価であるために患者が使用を躊躇する場面が多い。社会的支援を含めた今後の対策も必要である。

A. 研究目的・背景

喘息死は減少傾向にあるが、いまだに約1,500人/年の喘息死が発生している。さらに、種々の疫学調査からは、喘息コントロールが良好である患者は半数に満たないことも明らかになっている。

最近の喘息診療の進歩として、既に保険適応となっている呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) を含めたバイオマーカーの確立があげられる。そして、バイオマーカー研究により、重症喘息患者の気道炎症には多様性があることも明らかとなっており、病態のタイプに応じた層別化医療が、さらなる管理の向上につながる可能性が示唆されている。

本研究の目的は、気管支喘息の難治化・重症化因子を同定することを通じて、喘息死減少に寄与することである。近年、臨床表現型 (フェノタイプ) をバイアス無く分類可能なクラスター解析が、喘息研究にも応用されており、欧米やわが国の数グループからの報告がある。本研究班では、クラスター解析を用いて喘息のフェノタイプ分類を行い、背景の重症化・難治化因子を同定し、コントロール改善のための対策を考察することを目的とした。

また、気道炎症指標は、吸入ステロイド薬 (ICS) の影響を大きく受けるが、既報のクラスター解析では、ICS 使用の有無が混在している解析が大多数であった。そこで、本研究では、実臨床への寄与を考慮し、対象を ICS 使用例に限定して検討した。

B. 研究方法

本研究計画 (UMIN000013697) は、国立病院機構東京病院倫理委員会にて承認され

(第130024号)、次いで各研究施設で承認された。

【対象】

当研究班を構成する成人喘息診療施設に通院中で、ICS を1年以上使用している外来患者 645 例を対象とした。診療施設は、帝京大学医学部附属病院 (n=243)、国立病院機構相模原病院 (n=154)、近畿大学医学部附属病院 (n=79)、昭和大学病院 (n=72)、筑波大学医学部附属病院 (n=65)、福島県立医科大学病院 (n=19)、国立病院機構東京病院 (n=15)、鹿児島大学医学部附属病院 (n=7)、の8施設であった。

【評価指標】

Index date を2010年3月から2014年4月の間に設定し、index date における患者背景、併存症、治療、呼吸機能、気道炎症指標について、40 指標の情報を収集した。Index date は、安定期に設定して臨床情報を収集した。予定外受診、救急受診、全身ステロイド屯用、入院については、index date 前1年間の情報を収集した。

収集した指標から、Pearson 相関係数をもとに、相関の強い指標が重複しないように 28 指標を選択してクラスター解析を行った。クラスター解析に用いた指標に下線をつけて下に示す。

- ・ 患者背景: 年齢, 性別, BMI, 喫煙歴, 発症経過, 発症年齢, 罹患年数, 家族歴, ペット飼育歴, 病型 (アトピー/非アトピー)
- ・ 併存症: GERD (F scale問診票 (FSSG)), アレルギー性鼻炎 (SACRA問診票), 副鼻腔炎, COPD, アスピリン過敏症, 精神疾患
- ・ 治療: 治療ステップ, ICS量, LABA・LTRA・テオフィリン・抗IgE抗体・経口ステロイド使用

・ 喘息コントロール: ACT (喘息コントロールテスト)スコア, 治療下重症度, 予定外, 救急受診, 全身ステロイド屯用, 入院

・ 呼吸機能: スパイロメトリー (FEV1/FVC, %FEV1), 強制オシレーション (R5, X5, Mostgraph or Masterscreen IOS)

・ 気道炎症: FeNO, 末梢血好酸球数・比率, 血清ペリオスチン, 血清TGF-β

・ アトピー素因: 血清総IgE, HD・ヤケヒョウヒダニ・スギ特異的IgE (クラス)

【測定】

ELISA 法にて、血清ペリオスチン (シノテスト) と血清 TGF-β (R&D) を測定した。FeNO は複数の測定機器と方法が用いられていたため (NIOX MINO (Chest), 280i NOA (Sievers, オンライン法とオフライン法)), 以下の換算式で NIOX MINO の測定値に換算した。

$FeNO (NIOX) = 0.848 \times FeNO (Sievers \text{ offline})$

$FeNO (NIOX) = (1.034 \times FeNO (Sievers \text{ online}) - 2.621) / 1.278$

強制オシレーション法は、2種の測定機器が用いられたため (Mostgraph-01 (Chest), Masterscreen IOS (Fukuda)), 3段階にスコア化して解析した。

【解析】

治療下の重症度が、軽症間欠型・持続型 (Low 群 (n=134: 軽症間欠型 (n=30) + 軽症持続型 (n=104)) と、中等症・重症持続型 (High 群 (n=511: 中等症持続型 (n=225) + 重症持続型 (n=286)) の2群にわけて解析した。クラスター解析は、金沢大学にて SPSS を用いて Ward 法で解析した。

C. 研究結果

【患者背景】

各指標の平均値を記載する。

1) 年齢 58.1 才、男性/ 女性: 62/38%、喫煙歴 (Never/ Ex/ Current): 59.7/ 34.7/ 5.6%、アトピー型/ 非アトピー型: 55.1/ 44.9%, BMI: 23.5。

2) 発症様態 (小児発症持越/ 小児発症再燃 / 成人発症): 11.3/ 11.7/ 77.0%、罹患年数: 18.2 年。

3) 併存症: アレルギー性鼻炎 448 例 (68.2%)、胃食道逆流症 228 例 (34.7%)、副鼻腔炎 213 例 (32.4%)、アスピリン過敏症 49 例 (7.5%)、COPD 41 例 (6.2%)、精神疾患 43 例 (6.5%)、睡眠時無呼吸 11 例 (1.7%)。

4) 治療: 治療ステップ (1/ 2/ 3/ 4): 5.3/ 22.0/ 44.0/ 28.7%、ICS 用量 (フルチカゾン相当): 552 μg/日。

5) コントロール状態: FEV₁/FVC: 72.3%、%FEV₁: 89.4%、ACT 22.0 点、ACT 20 点未満/ 20~24 点/ 25 点: 18.8/ 46.3/ 34.9%。治療下での重症度: 軽症間欠型/ 軽症持続型/ 中等症持続型/ 重症持続型: 5.4/ 16.4/ 36.0/ 42.3%。

6) 炎症指標: FeNO: 33.4 ppb、総 IgE 値: 491.2 IU/ml、血清ペリオスチン: 100.3 pg/ml、TGF-β: 39.0 ng/ml、末梢血好酸球比率: 4.56%、末梢血好酸球数: 290.1 /μl。

【クラスター解析】

Low 群は 3 クラスターに、High 群は 5 クラスターに分類されたが、クラスター 3 は n=3 であったため、表示していない (図 1、表 1)。

まず患者背景については (表 1)、Low 群では、年齢とアトピー型、副鼻腔炎合併、

血清総 IgE、テオフィリン使用を除き、クラスター間で患者背景についての差異が少なかった。一方、High 群では、性別、喫煙歴、罹患年数、アトピー型、鼻炎合併、アスピリン過敏症合併、アトピー素因、治療内容に有意差が認められた。クラスター2はICS量が最多で、経口ステロイド連用率、高IgE抗体使用率が最も高かった。

次に、喘息コントロール状態については(表2)、Low 群ではクラスター間で有意差を認めず、一定のコントロールは保たれていた。一方、High 群では、クラスター2 (ACT 20.8)とクラスター5 (ACT 19.7)のコントロールが不良であった。クラスター2では予定外・救急受診、入院、全身ステロイド屯用のいずれも最多であった。クラスター5もそれに次いで全身ステロイド屯用が多かった。

呼吸機能については(表2)、High 群でLow 群より%FEV₁が低い傾向にあったが、いずれの群でもクラスター間に有意差は認めなかった。

気道炎症指標については(図1、表2)、High 群、Low 群ともにクラスター間で有意な差を認めた。High 群では、クラスター5はFeNO、末梢血好酸球数、血清ペリオスチンが最も高く、2型炎症が最も優勢であった。一方、もうひとつのコントロール不良であるクラスター2では、2型炎症は中等度であった。Low 群ではクラスター3で、2型炎症が最も優勢であった。

High 群のクラスター2とクラスター5の特徴を表3に示す。クラスター2は212人からなる大きなクラスターで、中等度の2型炎症を有し、女性・成人発症優位のクラスターである。経口ステロイド連用率と屯

用率や入院率が最も高い。クラスター5は高度の2型炎症を有し、少数が属するクラスターで、若年発症、男性優位、鼻炎合併が多いが、経口ステロイド使用は少なく、入院は認めなかった。

最後に、血清総IgEと末梢血好酸球数の各クラスターにおける特徴をプロットし、図2に示す。多くのクラスターはIgEと好酸球数に正の相関が認められるが、Low 群のクラスター2やクラスター3では、これらの乖離がみられた。クラスター3は副鼻腔炎合併が多く、好酸球数のみが高値であり、クラスター2は鼻炎合併が少なく、IgEのみが高値であったが、いずれも喘息コントロールは保たれていた。

D. 考察

本研究の特徴として、専門施設の多施設共同研究であり、症例数が多く、質の高いデータが集積され、全例でFeNO、血清ペリオスチン等の気道炎症マーカーを測定したことがあげられる。また、重症持続型症例を42.3%含んでおり、難治化対策を目指す本研究班の目的に合致した検討が可能な母集団であった。

クラスター解析では、Low 群のコントロールは概ね良好であり、臨床背景のクラスター間での差異は少ない一方、炎症背景には個性が認められ、2型炎症指標がいずれも低～中等度のクラスター1、IgE優位のクラスター2、好酸球優位のクラスター3が同定された。炎症背景に個性は認められるものの、低用量のICSで、分子標的薬の使用なくコントロールが保たれていた。

一方High 群では、臨床背景と炎症背景の双方について、クラスター間で差異を認

めた。クラスター1とクラスター4は、一定の増悪を認めるものの、400 - 600 μ gのICSでACTは22点台に保たれ、2型炎症も中等度であり、クラスター1ではIgEが低値であった。これらのクラスターは、完全にはコントロールされていないが、従来治療で管理可能な範疇と推察された。一方、クラスター2は212人からなる大きなクラスターで、中等度の2型炎症を有し、経口ステロイド連用率と屯用率や入院率が高かった。末梢血好酸球数は355/ μ l、血清総IgEは342 IU/mlであり、IgEおよび好酸球を標的とした分子標的薬の適応範囲に入る症例も多いことが推察される。今後至適な分子標的薬の使用で、コントロールが改善しうる可能性が想定された。クラスター5は最も高度の2型炎症を有し、15人という少数が属するクラスターであるが、クラスター2と比較して、経口ステロイド使用は少なく、入院は認めなかった。オマリズマブが使用されていない理由として、血清IgE値が高値であるため、適応範囲外であった可能性が想定される。本検討時は好酸球性炎症を標的としたメポリズマブやベンラリズマブの保険収載前であり、クラスター5においても、新規分子標的薬によってコントロールが改善することが期待される。

E. 結論

重症群の41.4%を占め、入院率が最も高いクラスター2への適切な対応が今後の喘息死や医療経済負担を低減する上で重要であることが示唆された。中等度の2型炎症を有する本クラスターは、現在使用できるオマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブに加えて、将来臨床適応が近いと想定

されている、IL-4受容体 α 抗体であるデュピルマブ、TSLP抗体であるテゼペルマブにより、コントロールが改善する可能性が高い。今後の課題は、高価であるこれらの分子標的薬を、いかに適切に臨床現場で用いていくかにある。高価であるために患者が使用を躊躇する場面が多いため、真に喘息死のリスクが高く、生産年齢にも関わらず社会活動を営めない症例に対しては、社会的支援の充実も必要と考える。

図1. クラスター別のコントロール状態と炎症背景

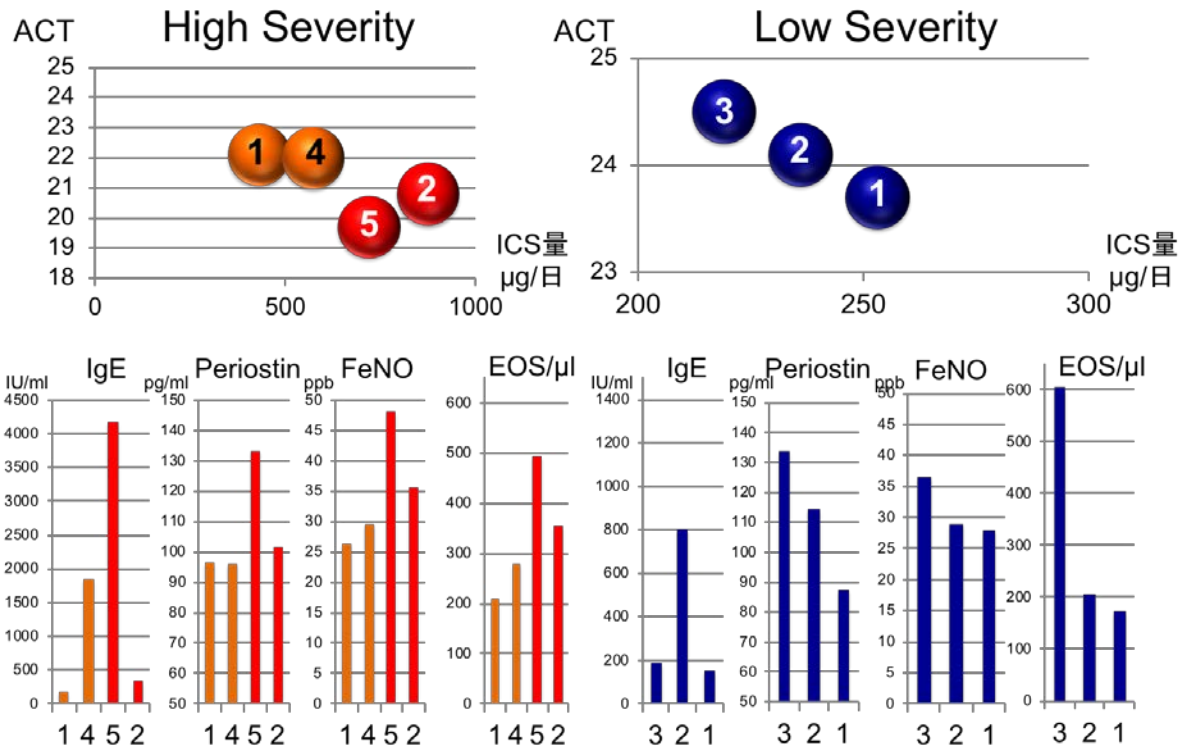
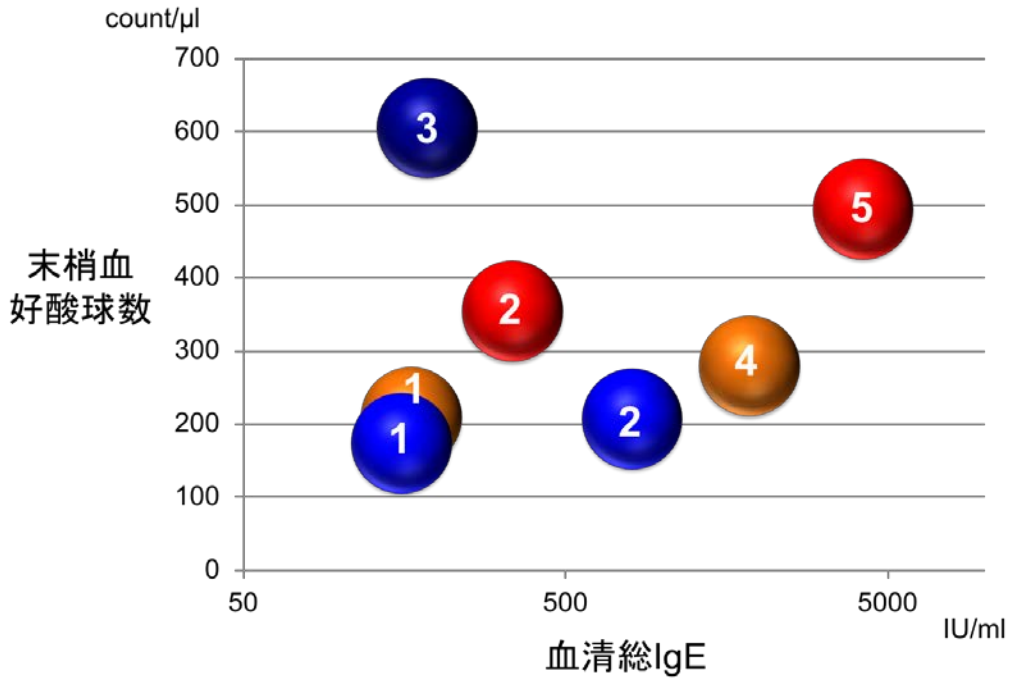


図2. クラスター別の炎症背景の特徴



	クラスター	High Severity					Low Severity			
		1	2	4	5	合計	1	2	3	合計
	症例数	251	212	33	15	511	88	14	32	134
患者背景	年齢	58.6	58.5	56.2	54.3	58.3	56.9	55.5	63.3	58.3
	性別 (女性)	61.4%	64.6%	57.6%	40.0%	61.5%	67.0%	50.0%	62.5%	64.2%
	BMI	23.4	23.9	23.3	22.2	23.6	23.5	23.7	22.7	23.3
	Never	59.4%	59.0%	36.4%	66.7%	57.8%	65.9%	64.3%	65.6%	65.7%
	Current	8.0%	2.8%	15.2%	13.3%	6.6%	2.3%	0.0%	0.0%	1.5%
	Ex Smoker	32.7%	38.2%	48.5%	20.0%	35.6%	31.8%	35.7%	34.4%	32.8%
	喫煙指数	189	196	289	151	198	136	86	178	141
	小児発症持続	9.2%	11.8%	12.1%	20.0%	10.9%	10.2%	21.4%	6.3%	10.4%
	小児発症再燃	11.2%	12.7%	9.1%	26.7%	12.1%	11.4%	7.1%	3.1%	9.0%
	成人発症	79.7%	75.5%	78.8%	53.3%	77.0%	78.4%	71.4%	90.6%	80.6%
	発症年齢	41.5	37.2	41.8	35.2	39.6	40.4	35.8	47.3	41.6
	罹患年数	16.8	21.1	14.3	19.1	18.4	16.6	19.8	16.1	16.8
喘息家族歴 (両親)	19.1%	22.6%	9.1%	13.3%	19.8%	19.3%	21.4%	28.1%	21.6%	
イヌ飼育	17.9%	12.7%	18.2%	26.7%	16.0%	12.5%	21.4%	21.9%	15.7%	
イヌ飼育	9.6%	10.8%	21.2%	13.3%	10.9%	9.1%	21.4%	15.6%	11.9%	
アトピー型	68.9%	73.6%	90.9%	100.0%	73.2%	81.8%	85.7%	62.5%	77.6%	
併存症	GERD	37.8%	36.3%	18.2%	33.3%	35.6%	31.8%	14.3%	34.4%	30.6%
	鼻炎	64.5%	69.8%	72.7%	93.3%	67.9%	71.6%	50.0%	68.8%	68.7%
	副鼻腔炎	31.1%	36.3%	18.2%	40.0%	32.5%	25.0%	28.6%	59.4%	33.6%
	COPD	7.6%	4.7%	12.1%	0.0%	6.6%	3.4%	14.3%	6.3%	5.2%
	アスピリン過敏症	4.8%	9.9%	9.1%	0.0%	7.2%	8.0%	14.3%	9.4%	9.0%
	精神疾患	6.4%	6.6%	9.1%	0.0%	6.4%	4.5%	14.3%	3.1%	5.2%
アトピー素因	血清総IgE (IU/ml)	166	342	1855	4174	519	155	804	186	230
	HD IgE (クラス)	1.04	1.27	2.7	4.6	1.36	1.41	1.93	1.09	1.39
	ヤケヒョウヒダニ IgE (クラス)	1.08	1.37	3	4.67	1.45	1.51	2	1.31	1.51
	スギ IgE (クラス)	1.7	1.78	2.73	3.33	1.85	2.09	2.36	1.5	1.98
治療	治療ステップ	2.93	3.75	3.24	3.4	3.3	1.76	1.64	1.72	1.74
	ICS (FP換算 μ g)	431	875	573	720	632	253	236	219	243
	LABA	81.7%	87.7%	81.8%	100.0%	84.8%	36.4%	28.6%	50.0%	38.8%
	LTRA	60.2%	75.5%	63.6%	66.7%	67.1%	17.0%	7.1%	12.5%	14.9%
	テオフィリン	27.9%	55.2%	24.2%	33.3%	39.3%	4.5%	7.1%	18.8%	8.2%
	抗IgE抗体	1.2%	8.5%	0.0%	0.0%	4.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	経口ステロイド	4.0%	12.3%	6.1%	6.7%	7.6%	1.1%	0.0%	0.0%	0.7%

表1. クラスター別の患者背景

群間で有意差を認める指標はマーカーを記載し、最高値は橙色で、最低値は薄緑で記載した。

	クラスター	High Severity					Low Severity			
		1	2	4	5	合計	1	2	3	合計
	症例数	251	212	33	15	511	88	14	32	134
コントロール状態	ACT	22.1	20.8	22	19.7	21.5	23.7	24.1	24.5	24
	予定外受診 (>2回/年)	4.8%	16.5%	3.0%	0.0%	9.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	救急外来受診	5.2%	10.8%	0.0%	0.0%	7.0%	1.1%	7.1%	3.1%	2.2%
	全身ステロイド屯用 (>2回/年)	11.6%	30.2%	9.1%	13.3%	19.1%	2.3%	7.1%	0.0%	2.2%
	入院 (>1回/年)	2.8%	9.0%	0.0%	0.0%	5.1%	1.1%	0.0%	0.0%	0.7%
呼吸機能	FEV1/FVC (%)	71.7	72.9	71.2	67.5	72	73.9	71.7	68.6	72.4
	%FEV1	89.3	88.5	87	80.7	88.5	92.7	87.2	92.7	92.1
	R5 (スコア)	2.07	1.94	1.79	1.8	1.99	2.08	2.5	2	2.1
	R5-R20 (スコア)	2.03	1.94	1.79	2.07	1.98	2.02	2.36	2.13	2.08
	X5 (スコア)	1.92	2.11	2.03	2.27	2.02	1.89	1.79	1.84	1.87
気道炎症	FeNO (ppb)	26.4	35.6	29.6	48	31.2	28	28.8	36.5	30.1
	末梢血好酸球比率 (%)	3.6	5.5	4.6	7	4.6	3.1	3.8	8.4	4.4
	末梢血好酸球数 (/μl)	210	355	280	494	283	174	207	605	280
	血清ペリオスチン (pg/ml)	96.4	101.5	98.2	133.4	99.8	87.6	114.4	133.9	101.5
	血清TGFB (pg/ml)	38.8	39.4	38.7	46.2	39.2	37.4	38.7	38.7	37.8

表2. クラスター別のコントロール状態と気道炎症群間で有意差を認める指標はマーカーを記載し、最高値は橙色で、最低値は薄緑で記載した。

	クラスター	2	5
	症例数	212	15
コントロール	ACT	20.8	19.7
	全身ステロイド屯用 (>2回/年)	30.2%	13.3%
	入院 (>1回/年)	9.0%	0.0%
患者背景	年齢	58.5	54.3
	性別 (女性)	64.6%	40.0%
	BMI	23.9	22.2
	Never Smoker	59.0%	66.7%
	成人発症	75.5%	53.3%
	罹患年数	21.1	19.1
	アトピー型喘息	73.6%	100.0%
併存症	鼻炎	69.8%	93.3%
	副鼻腔炎	36.3%	40.0%
治療	ICS (FP換算μg/日)	875	720
	抗IgE抗体	8.5%	0.0%
	経口ステロイド連用	12.3%	6.7%
呼吸機能	%FEV1	88.5	80.7
気道炎症	末梢血好酸球数 (/μl)	355	494
	FeNO (ppb)	35.6	48

表3. High群のクラスター2とクラスター5の比較群間で有意差を認める指標はマーカーを記載した。

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

喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究

研究分担者 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部門 講師
研究協力者 相良 博典 昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門 教授
大田 進 昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門 助教

研究要旨

過去に我々は、平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金研究（大田班）にて、総 IgE 値が経年的に上昇する患者群では重症患者が多いことを後方視的試験によって示した。本研究では、同結果を前方視的試験によって検証することを目的とした。対象は 141 名の喘息患者。登録より 3 年間における IgE の経年変化（ $\Delta \log \text{IgE}$ ）を算出し、それらと患者背景因子との関連性について調査した。その結果、各重症度における $\Delta \log \text{IgE}$ の有意差は認められなかった。同様に、急性増悪を認めた患者群、ACT が低い患者群においても $\Delta \log \text{IgE}$ は急性増悪をなかった患者群および ACT が高い患者群と比較し有意差を認めなかった。治療ステップ別では Step 2 と Step 3 で治療されている患者群では $\Delta \log \text{IgE}$ が高い傾向を示したが、Step 4 で治療されている患者群では $\Delta \log \text{IgE}$ は低値であった。これらの結果より、 $\Delta \log \text{IgE}$ と喘息重症度とに明らかな関連性は認められず、過去の後方視的研究から得られた結果と同様の結果は得られなかった。

A. 研究目的

gE は喘息をはじめとしたアレルギー疾患においてその病態形成に重要な役割を果たしている。我が国の喘息ガイドライン（JGL2012）でも喘息診断の目安の一つとして挙げられている。重症喘息に関する多施設共同臨床試験である SARP (Severe Asthma Research Program) や ENFUMOSA (European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma) において、総 IgE 値や吸入抗原による皮膚テストの陽性率と喘息重症度とは相関しないことが示され、IgE の喘息病態への関与について疑問が持たれる時期もあったが、近年、抗 IgE 抗体が従来の喘息治療でもコントロールがつかない患者に対しても有効性を示すことが証明され、その重要性が再認識された。

過去に我々は、平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金研究（大田班）にて、総 IgE 値が過去 10 年間において経年的に上昇する患者群では重症患者が多いことを後方視的試

験によって証明した。そこで今回、我々は同結果を検証するために前方視的試験を行った。

B. 研究方法

昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科に通院加療中の 141 名の喘息患者を対象とした。また、喘息の診断はアレルギー学会の認定するアレルギー専門医による確定診断によって行った。登録時に背景因子を取得した。背景因子としては、年齢、性別、BMI (body mass index)、発症年齢、アレルギー性鼻炎の有無、喫煙歴、調査時の治療ステップ、末梢血好酸球比率、血清総 IgE、吸入抗原特異的 IgE、呼吸機能、FeNO などを調査した。3 年後に再度血清総 IgE と吸入抗原特異的 IgE (ダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、アスペルギルス、カンジダ、アルテルナリア、ネコ、イヌ、ゴキブリ、ガ) を測定し、IgE の経年的変化と重症度との関連性について検討を行った。

FeNO は NioxMINO (Niox; Aerocrine AB,

Stockholm, Sweden) を用いて測定した。呼吸機能検査は、ミナト医科学社 (株) の AS-302 を用いて実施した。有意差検定は JMP10 (SAS Institute Inc.) を用いて実施し、喘息増悪に関与する因子の検定は χ^2 検定で行い、有意水準は 5% 以下として評価した。(倫理面への配慮)

臨床情報に関しては、個人を識別できる情報 (氏名、住所、生年月日、電話番号など) を削除し独自記号を付しており、個人の特定は不能とした。

C. 研究結果

1) 患者背景因子

患者背景因子を表 1 に示す。

表 1. 患者背景

年齢 (歳), 平均±SD	58.3±14.0
男性, n (%)	61 (43.2%)
BMI, 平均±SD	23.1±3.4
発症年齢 (y), 平均±SD	33.6±20.5
アレルギー性鼻炎, n (%)	70 (49.6%)
花粉症, n (%)	65 (46.1%)
喫煙, curr / ex / never	12 / 40 / 89
Pet飼育 (%)	35 (24.8%)
重症度 1/2/3/4	82/27/24/8
総IgE	853.1±2289.1
好酸球数	349.8±294.5

2) 患者背景因子と重症度

各種患者背景因子と重症度との関連性を表 2 に示す。(症状のみの) 重症度が軽症持続型以上を示した患者を重症としたところ、関連性を認めたものは、性別 (女性) であった。また、ペットも有意差は得られなかったが高いオッズ比 (OR = 2.28) を示した。

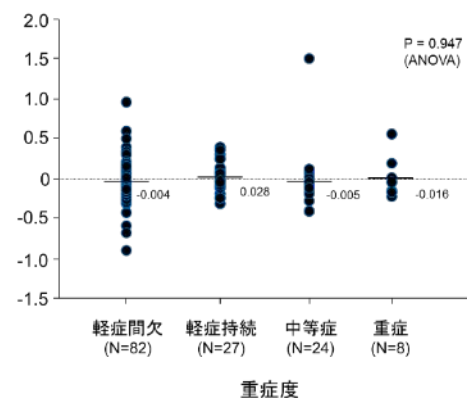
表 2. 患者背景因子と重症度 (ロジスティック回帰分析)

	OR	95%CI	p value
年齢	0.98	0.95 to 1.01	0.318
BMI	1.06	0.95 to 1.18	0.301
性別 (女性)	2.79	1.31 to 6.14	0.008
アレルギー性鼻炎	0.83	0.40 to 1.74	0.631
スギ花粉症	1.55	0.75 to 3.22	0.234
ペットあり	2.28	0.99 to 5.35	0.051
非アトピー型	1.11	0.49 to 2.46	0.805

3) $\Delta \log \text{IgE}$ と重症度別

血清総 IgE 値を log 変換した値の 3 年間における変化値 ($\Delta \log \text{IgE}$) を (症状のみの) 重症度別に示す (図 1)。過去の我々の報告とは異なり、各群間に有意差は認められなかった。軽症間欠型と軽症持続型以上の 2 群に分けた場合、 $\Delta \log \text{IgE}$ は軽症間欠型が -0.004 で軽症持続型以上が 0.013 であったが、同様に有意差は得られなかった。

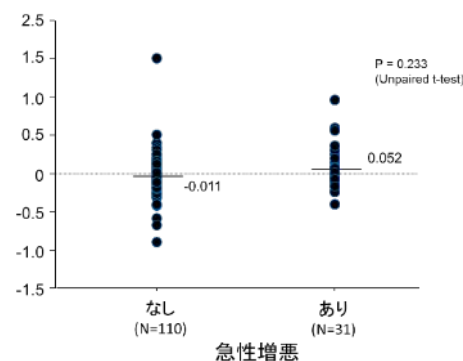
図 1. 重症度別 $\Delta \log \text{IgE}$



4) $\Delta \log \text{IgE}$ と急性増悪

予約外の救急受診、全身性ステロイドの 3 日以上連続投与を急性増悪と定義した場合、観察期間 (3 年間) における急性増悪あり群の $\Delta \log \text{IgE}$ の平均値は 0.052 で、なし群の -0.011 と比較し高い傾向を示したが有意差は認めなかった (図 2)。

図 2. 急性増悪の有無と $\Delta \log \text{IgE}$ の関連性

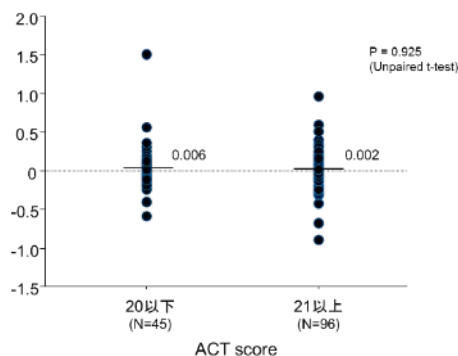


5) $\Delta \log \text{IgE}$ と ACT

ACT スコアは喘息のコントロール状態を評価する世界共通の評価表である。登録患者を 25 点満点中 20 点以下と 21 点以上で 2 群に分け、それぞれの $\Delta \log \text{IgE}$ の平均値を表 5

に示す。その結果、20点以下群と21点以上群とで $\Delta \log \text{IgE}$ に有意差を認めなかった(図3)。

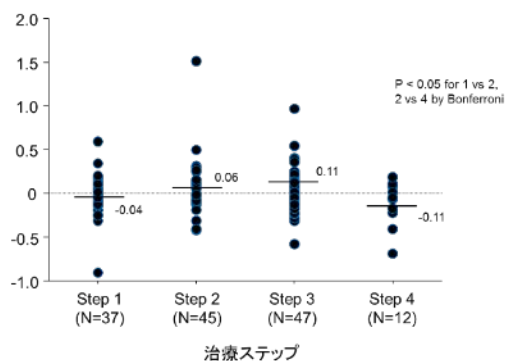
図3. ACTと $\Delta \log \text{IgE}$ の関連性



6) $\Delta \log \text{IgE}$ と治療ステップ

治療ステップ別の $\Delta \log \text{IgE}$ を図4に示す。その結果、Step 1とStep 4で治療されている患者群では $\Delta \log \text{IgE} < 0$ を示したが、一方、Step 2とStep 3で治療されている患者群では $\Delta \log \text{IgE} > 0$ を示した。また、Step 1とStep 2の $\Delta \log \text{IgE}$ と、Step 2とStep 4の $\Delta \log \text{IgE}$ に関しては有意にStep 2の $\Delta \log \text{IgE}$ が高値であった。

図4. 治療ステップ別 $\Delta \log \text{IgE}$



7) $\Delta \log \text{IgE}$ と患者背景

患者背景因子の中で、スギ花粉症のある患者はスギ花粉症のない患者と比較し有意に $\Delta \log \text{IgE}$ が低値であった(表7)。一方、ペットを保有する患者は保有しない患者と比較し有意に $\Delta \log \text{IgE}$ が高値であった(表3)。

表3. $\Delta \log \text{IgE}$ と患者背景

	あり	なし	P value
性別 M/F	-0.023 (M)	0.023 (F)	0.282
アレルギー性鼻炎: (n)	-0.022 (70)	0.028 (71)	0.254
スギ花粉症: (n)	-0.058 (65)	0.055 (76)	0.008
ペット: (n)	0.080 (35)	-0.022 (106)	0.041

8) 特異的IgE抗体

吸入抗原特異的 IgE抗体の $\Delta \log \text{IgE}$ に関しては、(症状のみの)軽症間欠型群と軽症持続型以上群との間にすべての抗体で有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の試験では、過去の後方視的研究から得られた傾向は認められなかった。その原因として最も考えられるのは、治療の影響である。時代の進化に伴い喘息治療も日々進歩している。特に吸入ステロイドをはじめ抗炎症作用を有する薬剤の進歩は目覚ましい。表6が示すように、最も治療強度の高いStep 4の治療を受けている患者群の $\Delta \log \text{IgE}$ は他の群と比較し低値を示しており、Step 2の治療を受けている患者群とは有意差も生じた。Step 4は当然、最も強度な抗炎症作用を有する治療であるため、IgEが経時的に低下した可能性があると考えている。Step 4に属する患者で症状の残存する患者は、IgEの関与する気道炎症以外の原因で症状が残存していることが考えられるが、それを証明することは出来ない。

一方、本研究において重症度と関連性を認めた背景因子は性別(女性)であった。これは過去にも同様の報告が多数存在する。また、ペットを飼っている患者も重症度が高い傾向が存在した。ペットの保有は $\Delta \log \text{IgE}$ 高値とも関連性があり、ペット飼育が $\Delta \log \text{IgE}$ 上昇と喘息症状悪化に直接的に関連している可能性が示唆された。また、ペット飼育歴が浅いとIgEが上昇傾向を示し、ペット飼育歴が長いとIgEが低下傾向を示す可能性が考えられる。

E. 結論

今回の調査では過去の後方視的研究から得られた結果と同様の結果は得られなかった。

その原因としては、治療の進歩による影響が最も考えられるが明らかでなく、今後IgEの経時的変化の持つ意義についてさらなる検証が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)Tanaka A, Jinno M, Hirai K, Miyata Y, Mizuma H, Yamaguchi M, Ohta S, Watanabe Y, Yamamoto M, Suzuki S, Yokoe T, Adachi M, Sagara H. Longitudinal increase in total IgE levels in patients with adult asthma: an association with poor asthma control. *Respir Res.* 2014 Nov 20;15(1):144

2.学会発表

- 1) 田中明彦, 神野恵美, 平井邦朗, 宮田祐人, 水間紘子, 山口宗大, 大田進, 山本真弓, 渡部良雄, 鈴木慎太郎, 横江琢也, 相良博典. 喘息患者の長期管理における増悪予知因子に関する検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014年. 大坂
- 2) 平井邦朗, 田中明彦, 神野恵美, 宮田祐人, 水間紘子, 山口宗大, 大田進, 山本真弓, 渡部良雄, 鈴木慎太郎, 横江琢也, 相良博典. *Staphylococcus aureus* 特異的IgE抗体と喘息重症度との関係. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014年. 大坂
- 3) 神野恵美, 田中明彦, 平井邦明, 宮田祐人, 水間紘子, 山口宗大, 大田進, 山本真弓, 渡部良雄, 鈴木慎太郎, 横江琢也, 相良博典. 喘息重症度とIgEの経年的変化に関

する前向き研究. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014年. 大坂

- 4) 宮田祐人, 田中明彦, 神野恵美, 平井邦朗, 水間紘子, 山口宗大, 大田進, 山本真弓, 渡部良雄, 鈴木慎太郎, 横江琢也, 相良博典. 喘息患者の血清中サイトカイン濃度. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014年. 大坂
- 5) 田中明彦, 平井邦朗, 神野恵美, 宮田祐人, 水間紘子, 山口宗大, 大田進, 山本真弓, 渡部良雄, 鈴木慎太郎, 横江琢也, 相良博典. 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. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014年. 京都
- 6) 田中明彦, 相良博典. Back to the basic: ステロイドの力価・特徴からみた喘息治療戦略. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014年. 京都
- 7) Tanaka A, Jinno M, Hirai K, Miyata Y, Mizuma H, Yamaguchi M, Ohta S, Yamamoto M, Watanabe Y, Suzuki S, Yokoe T, Sagara H. Longitudinal changes of IgE are related to severity in patients with asthma. *International Conference, American Thoracic Society.* 2014年. San Diego

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

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

研究分担者 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
東元 一晃 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学 講師

研究要旨

われわれは、これまで構築してきた医薬連携システムのなかで、吸入薬使用に関する理解や手技を「吸入服薬情報提供書」を用いて【処方医（専門医）→薬剤師→処方医】の往復書簡として運用し、それは情報共有、教育の実効性向上に有用であることを報告してきた。この「吸入服薬情報提供書」を、調剤薬局側から処方医に向けて発信することを開始した。これにより、喘息治療に関する情報共有、教育を非専門一般医にも拡大することでより広い医薬連携システムの充実を目指した。今年度は、この【薬剤師→処方医（非専門医）】吸入服薬情報提供システムについて、発信した薬剤師、受信した処方医それぞれの立場から評価した。調剤薬局 10 施設の勤務薬剤師 14 名と処方医 18 名を対象とし、調査票の有用性に関する調査票の記載を依頼し、回収、評価を行った。薬剤師からは、その使用感としていずれも 5 段階評価（点数が高いほど高評価）で、指導ツールとして 4.33 ± 0.85 、情報提供ツールとして 4.08 ± 0.95 と、ともに高評価が得られた。また、処方医側の評価としては、「診療の参考になる」 4.33 ± 0.74 、「処方変更の動機になる」 4.17 ± 0.76 と概ね良好な評価であった。また、17 例(94.4%)が吸入手技に関して、13 例(72.2%)がアドヒアランスに関して更なる情報を求めており、より積極的な情報活用の意欲が感じられた。これまでに専門医と薬剤師間で往復書簡として使用してきた「吸入服薬情報提供書」を用いた喘息医薬連携システムは情報共有、教育の実効性向上に有用であることを報告してきたが、今回、薬剤師から、非専門一般医に対して発信されることで、さらにその効果を拡大することが可能で、より多くの喘息患者に対する医師薬剤師の情報と共有が図られることで、投薬と教育の適正化がもたらされる可能性がある。

A. 研究目的

喘息治療管理ガイドライン 2012 やGINA2014 においても教育の重要性が強調され、またその担い手として「専門医」だけでなく、非専門医、看護師、保健師、薬剤師、介護スタッフなど、様々な職種が関与すべきであることが提唱されている。我々はこれまでに専門医と非専門医の役割分担、薬剤師との医薬連携システムを構築し、とくにそのなかで、一部専門医療機関と薬剤師との間で運用してきた「吸入薬に関する『服薬情報提供書』」は情報共有、教育の実効性向上に有用であることを報告してきた。従来、このシステムの中での「服薬情報提供書」は【処方医（専門医）→薬剤師→処方医】の往復書簡として運

用してきたが、これを【薬剤師→処方医（非専門医）】に向けて発信することで（図1）、喘

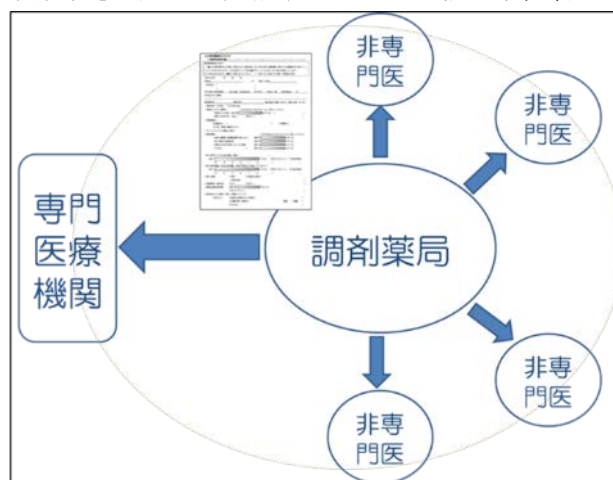


図1. 調剤薬局(薬剤師)発「吸入服薬情報提供書」による医薬連携システム

息治療に関する情報、教育を非専門一般医に拡大することを目指した。今年度、一部の協力薬剤師から試験的に開始されたこのシステムを発信した薬剤師、受信した処方医それぞれの立場から評価した。

B. 研究方法

＜使用媒体＞当システムで作成した「服薬情報提供書」(以下「提供書」)；吸入薬に関する「残薬」「薬剤理解」「吸入操作」「吸入動作」各項目の5段階評価票。指導および情報連携に使用。

＜実施期間＞2014年10月初旬の2週間

＜対象＞薬剤師：協力に同意した調剤薬局10施設の勤務薬剤師14名(吸入指導セミナー受講修了者) 処方医：薬剤師より発行された「服薬情報提供書」の発送先として記載された医師18名を対象とした。

＜方法＞上記協力薬局に来局した吸入薬を処方された患者に対して、「提供書」の手順に則って服薬指導を行い、その結果情報を患者の同意を得て、処方医へFAXで発信した。期間中に発信されたすべての「提供書」コピーを期間終了後に回収した。その際「提供書」に関する薬剤師からの評価(使用感およびそれによる服薬指導、処方医との連携への有用性)を記す調査票にも回答してもらった。次に、回収した「提供書」をもとに発信先処方医を確認し、処方医からも本「提供書」に関して評価(情報源としての有用性、診療あるいは処方への影響など)してもらうため、調査票を発送、回答を依頼した。

(倫理面への配慮)

服薬情報提供書など患者情報に関してはすべて匿名とし、個人情報の保護に留意した。

C. 研究結果

期間内に発信され回収された「提供書」は49通。評価調査票の回収率は薬剤師：対象14名中12件(85.7%)、医師：18名中17件(94.4%)であった。

＜薬剤師からの評価＞

いずれも5段階評価(点数が高いほど高評価)で、指導ツールとして 4.33 ± 0.85 、情報提供ツールとして 4.08 ± 0.95 と、ともに高評価が

得られた。また、服薬指導時間は92%が2～10分の範囲にあったが、「提供書」の使用により半数が「時間が長くなった」と回答した。しかしながら「時間がかかっても抜けがなく効率的に指導ができる」との自由記載もあり、おおむね好意的に受け入れられていた。また「処方医からの反応があった」との回答は期間を短かかったためか、1件に留まった。

＜処方医からの評価＞

調査期間内に受信した「提供書」を確認した処方医は半数を超え(53%)ていた。提供された情報の評価(5段階)は「診療の参考になる」 4.33 ± 0.74 、「処方変更の動機になる」 4.17 ± 0.76 と概ね良好な評価であった。また、17例(94.4%)が吸入手技に関して、13例(72.2%)がアドヒアランスに関して更なる情報を求めており、より積極的な情報活用の意欲が感じ

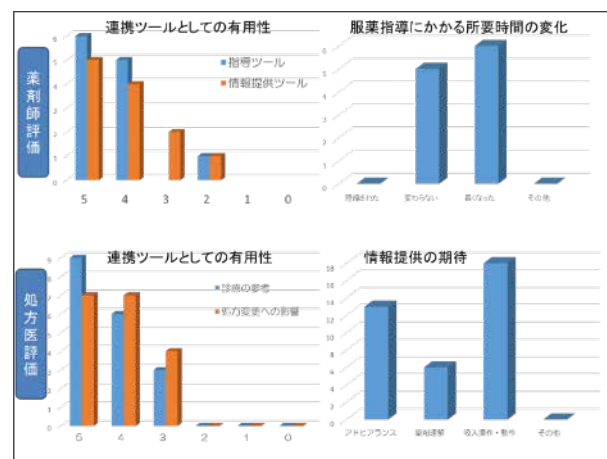


図2. 調剤薬局(薬剤師)発「吸入服薬情報提供書」に関する薬剤師および処方医による連携ツールとしての使用感および情報共有に関する評価

られた。(図2)

D. 考察

これまでに本研究課題において構築してきた「気管支喘息に関する医療連携システム」のなかで、薬剤師自身の相互教育によって、薬剤師の指導スキルと自信は向上してきた。また当システムで作成した「服薬情報提供書」書式に則った指導により標準的な吸入指導および確認が可能となった。これらの服薬指導に自信を持った薬剤師はさらに介護職への教育も開始するなど、連携システム強化拡大が図られつつある。

また、薬剤師から処方医に向けて発信する「服

薬情報提供書」については、受信した処方医（専門医／非専門医）の半数以上が「提供書」を到着早期に確認しており、また診療や処方の情報源として積極的に受け入れていることが明らかとなった。

これらを踏まえて、今後は吸入指導スキルと自信の向上が、実際に臨床現場での繰り返し指導につながるかどうか、また、患者の吸入薬に関するアドヒアランス、理解、手技の改善が図れるかどうか、さらにこれらのシステムが全体の喘息診療の質を向上させていくことができるかを追跡し明らかにしていくことが今後の課題である。

E. 結論

医療連携において薬剤師から、非専門一般医に対して服薬に関する情報が発信されることで、医師薬剤師間の情報共有がより拡大して図られることとなり、より多くの喘息患者に対する、投薬と教育の適正化がもたらされる可能性がある。

G. 研究発表

- 1.論文発表
- 2.学会発表

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