

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

成人アトピー型喘息治療管理における環境アレルゲンモニタリングに基づく  
環境整備の有用性についての研究

研究分担者 釣木澤尚実 独立行政法人国立病院機構相模原病院アレルギー科  
研究協力者 齋藤明美、押方智也子、安枝 浩、秋山一男

独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨

成人アトピー型喘息の原因抗原の多くはダニアレルゲンであり、成人喘息の治療・管理についてはICSを含めた薬物治療介入が重要ではあるが、環境中アレルゲンの回避はその前提として考慮すべき問題である。当センターではこれまでの基礎研究からダニアレルゲン（Der 1）定量について比色法を蛍光法に改良し、二次抗体をマウスモノクローナル抗体からウサギポリクローナル抗体に変更することでDer 1量が1pg/mlまで測定可能な高感度蛍光ELISA法を確立した。また従来の掃除機法による室内塵採取を、テープ法を用いた皮膚・寝具表面の抗原採集や室内空気中の浮遊堆積塵を採集するシャーレ法によるサンプリングに変更しその有用性を確立した。これらの方法を用いて成人ダニアレルゲン感作喘息を対象とし寝室内、寝具および皮膚のDer 1個人曝露量は喘息重症度や肺機能と関連すること、超極細繊維敷フトン・枕カバー（ミクログード®）を使用し室内環境整備指導を行うことで抗原曝露量が減少し、臨床症状や%PEF値が改善し、環境整備が喘息の管理に有効であることを報告した。本年度は研究1・環境整備介入方法の違いによる環境整備の有用性、研究2・環境整備施行前からDer 1量が低い環境因子の解析、研究3・冬季にDer 1量を減少させることの意義、研究4・環境整備の実施の継続に影響を及ぼす自我状態について検証し、Der 1量が増加した「リバウンド群」と「リバウンドなし群」で比較、研究5・室内環境整備の教育プログラムとしての手引きを作成した。結果、研究1・シーツ介入群において寝具の掃除機掛け施行例は1、2年後の寝具Der 1量が減少、また水拭き施行例では寝室Der 1量が有意に減少したが、非施行例では2年後にDer 1量が増加した。ノズル介入群では寝具の掃除機掛け、水拭き施行例で寝具、寝室のDer 1量が減少傾向であった。研究2・非介入時にDer 1量が低い環境因子として①布団の上げ下げやベッドメイキング時に窓を開放する、②毛布、タオルケットは年に2～3回丸洗いする、③週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける、④床はフローリングである、⑤カーテンは年に2～3回丸洗いする、などが有意に抽出された。研究3・冬季Der 1量が減少すると翌年の秋季の増加率が有意に低いことが明らかとなった。シーツ介入群では寝室のDer 1量の冬季減少率と秋季増加率は正の相関が認められた。症例検討では冬季Der 1量減少が年単位で続けば秋季Der 1量も徐々に減少することが示された。研究4・「リバウンドなし群」ではSGEの自己肯定のへ型、M型、逆N型、右下がり型が多く、「大人の自我状態」、「自由な子供の自我状態」の点数が有意に高値であった。上記の結果、過去の研究成果をまとめて寝具、寝室のDer 1量が高値である場合は防ダニシーツ使用、環境整備指導を行い、Der 1量が減少しない場合は布団用掃除機ノズルを追加、Der 1量が寝具Der 1量 < 20 ng/m<sup>2</sup> かつ寝室Der 1量 < 100 ng/m<sup>2</sup>/week に減少した、中等症以下の重症度の喘息症例ではICSの減量を試みるのが可能である、といった内容をフローチャートにした手引きを作成した。これらの結果から寝具、寝室のDer 1量を減少させるために防ダニシーツの使用は必須であることを再確認した。しかし、シーツ使用後、寝具への掃除機掛け、水拭きを継続しないと寝具、寝室のDer 1量の減少は持

続しないこと、成人において環境整備を継続するモチベーションを維持するための患者教育が必要であることが明らかとなった。成人では生活様式の多様性から環境整備の継続が難しい場合があるが、個人の特性に合わせた環境整備指導を行うことより将来のテーラーメイド医療に貢献し、成人アトピー型喘息の予後を改善させる可能性が示唆された。

## A. 研究目的

近年の喘息研究の進歩に伴い、ICS(inhaled corticosteroid)が抗炎症薬の第一選択薬であるという認識は一般的になり、ICS治療が普及するにつれ成人喘息の治療・管理が比較的容易になった。しかし、成人アトピー型喘息の原因抗原の多くはダニアレルゲンであり、喘息の治療・管理は薬物治療だけではなく、環境中アレルゲンの回避も重要である。これまでに我々は早期治療介入のための指針の策定を目的とするとともに、薬物治療介入を前提とした上での環境調整・整備の指標として、環境中アレルゲンの曝露量をモニタリングする方法を検討している。従来の掃除機法は必ずしも個人曝露量を反映しているとは限らず、ダニアレルゲンは気道や皮膚を介して体内に入るので空気中や皮膚表面のアレルゲン量を測定する必要があり、そのためには ELISA の高感度化が必要である。我々は従来の ELISA 法において比色法を蛍光法に変更し、さらに二次抗体をマウスモノクローナル抗体からウサギポリクローナル抗体に変更することでダニアレルゲン (Der 1) 量を 1pg/ml まで測定することが可能な高感度蛍光 ELISA 法を確立した。また空気中のアレルゲンは床面や寝具から空気中に一度浮遊したアレルゲン粒子を堆積塵として採集する方法：シャーレ法 (Petri dish 法) を用いて採取し、Der 1 量を定量する方法を確立した (齋藤明美、他。アレルギー 2012;61:1657-64)。

ダニアレルゲン感作喘息、特に小児では環境中アレルゲンの回避が喘息症状、投薬内容、予後を改善させるという報告があるが成人では十分に検証された報告は少ない。また成人では掃除機法により室内塵を定量したものが多く、皮膚や寝具などの抗原の個人曝露量と対比させた研究は少ないため、環境中アレルゲンの回避が成人喘息の臨床症状や予後を改善させるかどうかについては明確にはされて

いない。我々は高感度蛍光 ELISA 法を応用して、成人ダニ感作喘息患者を対象とし寝室や寝具の環境中アレルゲン曝露量を定量した結果、寝室内、寝具および皮膚の Der 1 個人曝露量は秋に高く、冬に低いこと、喘息重症度や肺機能(ピークフロー; PEF の週内変動)と相関することを明らかにした。また超極細繊維敷フトン・枕カバー (マイクロガード®) を使用し室内環境整備指導を行った介入群はこれらの環境整備、指導を行わず、自然経過を追跡した非介入群と比較して、翌年の同一時期の抗原曝露量が減少し、臨床症状点数が有意に減少し、最低%PEF 値が有意に増加し、環境整備が喘息の管理に有効であることを報告した (Tsurikisawa N, et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9:44-53)。さらに合計 32 項目 (64 点満点) の環境整備チェックリストを用いて、環境整備指導と Der 1 量との関係について検証した結果、環境整備点数(合計)は 1 年後の皮膚 Der 1 量と負の相関を示し、特にダニの発生源を減らすことに関する整備点数が高い症例ほど、皮膚、寝具、寝室の Der 1 量が有意に低いことが明らかとなった。このように環境整備を行うことで、Der 1 量が減少し臨床症状が改善することが明らかになったが、防ダニシーツ使用により寝具、寝室の Der 1 量が減少するのか、環境整備指導により Der 1 量が減少するのかについては十分に検証された研究はない。また一般の日本家屋では Der 1 量は秋季に増加し冬季に減少する傾向があるが、近代的な建築物では気密度が高く、冬季でも Der 1 量が減少しない家屋があること、住居環境や生活様式により環境整備指導を実施しなくても Der 1 量の少ない家庭が存在することなどが明らかになってきたがその詳細は不明である。さらに環境整備を長期的に継続するためのモチベーションをいかに維持するかについての実態については不明である。本年度は研究 1・環境整備介入方法の違いによる環境整備の有用

性、研究 2・環境整備施行前から Der 1 量が低い環境因子の解析、研究 3・冬季に Der 1 量を減少させることの意義、研究 4・環境整備の実施の継続に影響を及ぼす自我状態についての検証を行い、さらに室内環境整備の教育プログラムとしての手引きを作成した。

## B. 研究方法

**研究 1・環境整備介入方法の違いによる環境整備の有効性の検証：**2009 年から 2011 年にエントリーした成人ダニアレルゲン感作喘息患者 68 症例を対象として、防ダニシーツ（超極細繊維フトン・枕カバー：マイクロガード®）を使用する 47 症例（シーツ介入群）と布団用掃除機ノズル使用する 21 症例（ノズル介入群）に無作為に分類し環境整備指導を実施、介入前、介入 1 年後、2 年後の秋季（8-10 月）に Der 1 量を測定した。寝具への掃除機掛けと水拭きの施行別に、Der 1 量の変化を比較検討した。

寝具表面、皮膚表面アレルゲンはテープ法を用いて、また寝室内のアレルゲンは床面や寝具から空気中に一度浮遊したアレルゲン粒子を堆積塵として採集するシャーレ法（Petri dish 法）を用いて採取した。テープ法では起床時の頸部左右の皮膚および寝具表面 2 箇所にテガダーム TM を貼付し、BSA/PBST、室温、16 時間で抽出、シャーレ法では寝室の床面および床面から高さ約 1m にシャーレを 2 週間静置し、BSA/PBST、室温、2 時間で抽出、それぞれ高感度蛍光 ELISA 法で Der 1 量を測定した。またノズル介入群は基礎研究として布団用掃除機ノズル使用前、直後、2 週間後の寝具の表面アレルゲンをテープ法で採取した。環境整備指導は湿気対策、ダニの発生源を減らす、寝具全般の管理、効率よく合理的な掃除法など、合計 32 項目の室内環境整備指導〔各々の項目について、はい：2 点、いいえ：0 点、どちらともいえない：1 点、合計 64 点満点で評価（表 1・環境整備チェックリスト）〕を行った。

**研究 2・環境整備施行前から Der 1 量が低い環境因子の解析：**2010-2012 年にエントリーした成人ダニアレルゲン感作喘息患者 105 症例を対象として、防ダニシーツ未使用の状態

で環境整備指導を行わない非介入の状態年秋季に Der 1 量を測定した。Der 1 量は研究 1 と同様の方法で測定した。寝具 Der 1 量 < 50 ng/m<sup>2</sup>、寝室 Der 1 量 < 200 ng/m<sup>2</sup>/week を低曝露群と定義した。秋季 Der 1 量測定後に研究 1 で使用した 32 項目の環境整備チェックリストを用いて自ら行っている環境整備内容と Der 1 量と臨床所見の関係を比較し、多変量解析を用いて寝具、寝室の Der 1 量が低い環境因子を解析した。

**研究 3・冬季に Der 1 量を減少させることの意義の検証：**2009 年から 2012 年までの秋季と冬季（12-2 月）に Der 1 量を測定することができた成人ダニアレルゲン感作喘息患者 77 例を対象として、非介入時 Der 1 量を測定後、シーツ介入群、ノズル介入群に分類し、同様な環境整備指導を実施した。秋季から冬季への Der 1 量変化と秋季の Der 1 量の関係を解析して、効果的な環境整備について検証した。

**研究 4・環境整備の実施の継続に影響を及ぼす自我状態についての検証：**患者自身が環境整備を実施し自己成長エゴグラム（Self Grow-up Egogram ; SGE）に回答した 57 症例を対象とした。シーツ介入またはノズル介入を行い全症例に環境整備指導を行った。2010 年秋（8-10 月）と 2011、2012 年の秋（8-10 月）の同一時期（1 ヶ月以内）に研究 1 同様に Der 1 量を測定した。2013 年春（4-6 月）に SGE による調査を実施、Der 1 量の変化から介入 1 年後と介入 2 年後を比較し Der 1 量が継続して減少している群をリバウンドなし群、介入 2 年目に抗原量が増加しているリバウンドあり群に分けて SGE の結果を比較した。

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）。

### 研究5・将来の臨床応用を目指した室内環境整備の教育プログラム（手引き作成）

これまでの種々の研究結果を基にして患者教育用の環境整備プログラムを作成した。

（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**・寝具 Der 1 量はシーツ介入群において寝具の掃除機掛け施行例では1、2年後有意に減少した（ $p<0.01$ ）が、非施行例では1年後減少（ $p<0.01$ ）したが2年後には増加し、介入前の Der 1 量と有意差は認めなかった（図1）。寝室（シャーレ 100cm）の Der 1 量はシーツ介入群において水拭き施行例では1、2年後有意に減少した（1年後； $p<0.02$ 、2年後； $p<0.01$ ）が、非施行例では1年後有意に減少（ $p<0.05$ ）したが、2年後には増加し、介入前と有意差を認めなかった（図2）。寝室（床）の Der 1 量は、シーツ介入群において水拭き施行例では1、2年後有意に減少（ $p<0.01$ ）したが、非施行例では1、2年後ともに減少しなかった（図3）。ノズル介入群において寝具の掃除機掛け施行例、寝室の水拭き施行例でそれぞれ寝具、寝室の Der 1 量が減少傾向であったが統計学的有意差は認めなかった（図1-3）。

**研究2**・過去の基礎検討から寝具 Der 1 量 $<50\text{ ng/m}^2$ 、寝室 Der 1 量 $<200\text{ ng/m}^2/\text{week}$ を低曝露群と定義した。多変量解析の結果、環境整備介入をせずに寝具 Der 1 量 $<50\text{ ng/m}^2$ であることに寄与する因子として①床はフローリングである（ $p<0.01$ ）。②月に1~2回、カバーやシーツの洗濯をしている（ $p<0.05$ ）。③毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている（ $p<0.05$ ）。④家具や装飾品を移動して掃除している（ $p<0.05$ ）という因子が抽出された（表3）。同様に寝室 Der 1 量 $<200\text{ ng/m}^2/\text{week}$ を満たす因子として①

週に1回以上、寝具に直接掃除機をかけている（ $p<0.01$ ）。②窓を数回開けて換気している（ $p<0.05$ ）。③押し入れやクローゼットの中に隙間がある（ $p<0.05$ ）。④毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている（ $p<0.05$ ）が有意な因子として抽出された（表4）。さらに寝具 Der 1 量 $<50\text{ ng/m}^2$ かつ寝室 Der 1 量 $<200\text{ ng/m}^2/\text{week}$ を満たす因子としては①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（ $p<0.01$ ）。②毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている（ $p<0.01$ ）。③週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける（ $p<0.01$ ）。④床はフローリングである（ $p<0.05$ ）。⑤カーテンは年に2~3回丸洗いしている（ $p<0.05$ ）が有意な因子として抽出された（表5）。以上の結果から掃除方法や室内環境により環境整備指導前から Der 1 量低曝露群が存在することが明らかとなった。

**研究3**・冬季を挟んだ前後（翌年秋）の Der 1 量増加率を秋季から冬季にかけての Der 1 量が減少した群と増加した群と比較すると、特に寝具では冬季に Der 1 量が減少すると秋季増加率が有意に低い（ $p<0.01$ ）ことが明らかとなった（図4）。また冬季減少率と秋季増加率との相関では冬季に Der 1 量が減少した症例ほど翌年の秋季の増加率が低いことが明らかである（図5）。具体的な症例を提示する。症例1は冬季に Der 1 量が減少し、その後の秋季、冬季の Der 1 量が徐々に減少している。症例2は冬季に増加し、翌秋はそれに上乗せするかのように Der 1 量が増加し、その後も徐々に増加している（図6）。この結果から一般の日本家屋においては Der 1 量は秋季に増加し冬季に減少する傾向があるが、冬季に Der 1 量が減少しない場合、翌秋に自然増加する Der 1 量が加算されるような形で徐々に増加する傾向があることが明らかになった。一方で冬季の Der 1 量が十分に低下していると翌年以降の秋季の Der 1 量増加も抑制できることが明らかとなり環境整備は Der 1 量が最多になる秋季だけでなく、冬季も十分に行うことが重要であると考えられる。

**研究4**・介入1年後に Der 1 量が減少、2年後に Der 1 量が増加した「リバウンド群」と、1、2年後も減少した「リバウンドなし群」で

比較した。2群間のDer 1量の経時的变化を示す(図7)。リバウンドの有無別のエゴグラムパターンの比較では「リバウンドなし群」においてSGEの自己肯定型のへ型、M型、逆N型、右下がり型が多く、W型が少なかった(図8)。リバウンドの有無別のエゴグラムの解析では、「リバウンドなし群」で「大人の自我状態」、「自由な子供の自我状態」の点数が有意に高値であった( $p<0.05$ ) (図9)。この結果から成人喘息患者における環境整備による抗原回避はストレスに対する適応性が高い自我状態にある人に対してより効果的で有効性が高い可能性があること、環境整備の継続にエゴグラムを活用した患者の気づきを促す患者教育が有用である可能性があることが明らかとなった。

**研究5・秋季に寝具(マットレス等、使用している全ての寝具)と寝室のDer 1量を測定し、寝具Der 1量  $>50$  ng/m<sup>2</sup>または寝室Der 1量  $>200$  ng/m<sup>2</sup>/weekである症例は防ダニシーツ使用し、面談による個別環境整備指導を行う。翌秋にDer 1量が減少しない症例はさらに布団用掃除機ノズルを併用し、環境整備指導(特に受診毎に①寝具への掃除機掛けの頻度、②寝室の掃除機掛け頻度、③水拭き頻度)を確認し、再指導する。一方、翌秋のDer 1量が寝具Der 1量  $<20$  ng/m<sup>2</sup>かつ寝室Der 1量  $<100$  ng/m<sup>2</sup>/weekを満たし、また重症度が中等症以下で無症状期間が6か月以上有する症例においてはICSのStepdownを試みてもよい。上記をフローチャートにまとめた(図10)。**

#### D. 考察

アレルギー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。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が、成人においては生活の多様性や環境整備の継

続による長期的な抗原量の減少が維持できないことによると考えられる。また微量な抗原曝露量を正確に測定する技術的な問題もある。我々の施設では高感度ELISA法を用いることで微量なDer 1量の測定を可能にした。また従来の掃除機法によるサンプリングを簡便なテープ法やシャーレ法による採集方法で抗原の定量性を確立した(齋藤明美、他。アレルギー2012;61:1657-64)。その臨床応用として成人アトピー型喘息を対象とし、ICS治療介入を前提とした上で防ダニシーツ使用および環境整備指導を行うと、非介入群と比較して寝具、寝室のDer 1量が減少し臨床症状が改善し、肺機能(%PEF)が上昇することを明らかにした(Tsurikisawa N, et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9:44-53)。

本年度の研究から寝具、寝室のDer 1量を減少させるために防ダニシーツ使用は必須であることを再確認した。しかし、シーツを使用するだけで寝具への掃除機掛け、水拭きを行わないと、翌秋のDer 1量が減少しても翌々秋にはリバウンドし、Der 1量は長期的には減少しない。成人では社会や家庭での役割の違いや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、環境整備に対するモチベーションの維持が難しい症例が多いことが明らかになった。成人においても抗原量が減少し、かつ減少した状態が維持できる症例では臨床症状の改善や抗炎症薬であるICSの減量が可能であるが、抗原量がリバウンドする症例も多いため、喘息の管理としての環境整備を推奨する意見が少ないのかもしれない。本年度のエゴグラムの解析ではDer 1量が介入1年後に減少、2年後にも減少してリバウンドしない症例群では自己肯定型のへ型、M型、逆N型、右下がり型が多くW型が少ないこと、「大人の自我状態」、「自由な子供の自我状態」の点数が高値であることなどが明らかとなり、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。これらの情報を基に成人アトピー型喘息患者を対象とした日常臨床においては患者一人ひとりに適した指導を行うこと、環境整備

指導は繰り返し行うこと、環境整備の意識づけを行うことの必要性が明らかになった。また将来の目標が見える環境整備の教育プログラムを普及させ日常臨床に応用することが期待される。

## 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。環境整備において防ダニシート・カバーの使用は必須であるが、掃除機掛け前の水拭きや寝具への直接の掃除機掛けなどの環境整備を継続しないとDer 1量の減少は維持できない。

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一人ひとり適した指導を行い、環境整備の気づきを促すことが重要であることが明らかとなるとともに環境整備の手引きを日常臨床で応用することで成人喘息における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) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Ishiyama M, Mitomi H, Akiyama K. An increase of CD83<sup>+</sup> dendritic cells *ex vivo* correlates with increased regulatory T cells in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. *BMC Immunol.* 2014; 15: 32
- 2) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clinical and Translational Allergy* 2014; 4: 38
- 3) Oshikata C, Tsurikisawa N, Saito A, Yasueda H, Akiyama K. Occupational asthma from exposure to rye flour in a Japanese baker. *Respirol Case Rep.*

2014; 2: 102-104

- 4) 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
  - 5) Dobashi K, Akiyama K, Usami A, Yokozeki H, Ikezawa Z, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J; Committee for Japanese Guideline for Diagnosis and Management of Occupational Allergic Diseases; Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for occupational allergic diseases 2014. *Allergol Int.* 2014; 63: 421-42
  - 6) 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
  - 7) 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美. アレルゲン診断と対応・気管支喘息一思春期・成人. *小児科診療* 2014;10:1281-1289
  - 8) 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美. アレルゲン感作と発症一発症・増悪に与える環境整備の効果. *喘息* 2014;27:141-146
- ### 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, 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. ダニアレルゲン感作成人喘息患者に対する有益性の高い室内環境整備指導内容の検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 2014.4.25-27 大阪
  - 2) 釣木澤尚実、齋藤明美、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、前田裕二、安枝 浩、秋山一男. 室内環境整備

による環境中ダニアレルゲン量回避は成人喘息患者の長期管理薬 ICS の減量を可能にするか？第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014.5.9-11 京都

3) 押方智也子, 釣木澤尚実, 齋藤明美, 粒来崇博, 渡井健太郎, 林 浩昭, 伊藤 潤, 関谷潔史, 前田裕二, 安枝 浩, 秋山一男。環境中ダニアレルゲンの持続的な低減化に自我状態が及ぼす影響。第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014.5.9-11 京都

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。ダニアレルゲン量を減少させるための環境整備の効果を上げるには。第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014.5.9-11 京都

5) 押方智也子, 釣木澤尚実, 齋藤明美, 渡辺麻衣子, 長 純一, 石田雅嗣, 小林誠一, 矢内勝, 鎌田洋一, 寺嶋淳, 安枝 浩, 秋山一男。東日本大震災後に仮設住宅に

居住することによって発症したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の一症例。第 45 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2014.6.28-29 福岡

6) 釣木澤尚実, 押方智也子, 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, 粒来崇博, 前田裕二, 齋藤明美, 齋藤博士, 秋山一男。成人喘息の臨床的寛解の基準に対する検討。第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 2014.4.25-27 大阪

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	和式カバーは寝室以外ではずしている
2	湿度 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	空気対策 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	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	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	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いない	24	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	に 家具や装飾品を移動して掃除している
14	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	30	に 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	に 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	に 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		どちらとも言えない△：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/m<sup>2</sup> に影響する因子

	Exponent	95% CI	p-value	
発生源 ↑	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
寝具全般 ↓	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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>かつ寝室 Der 1 量<200 ng/m<sup>2</sup>/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

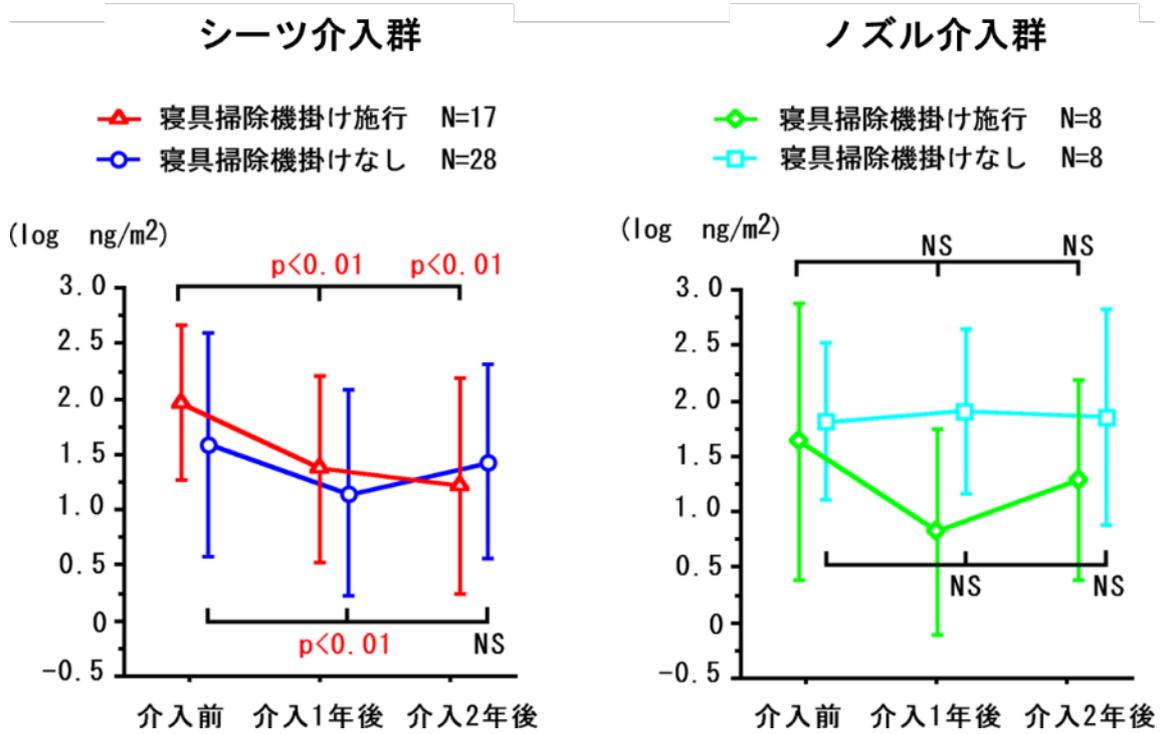


図2・寝室（シャーレ 100cm）の Der 1 量の変化

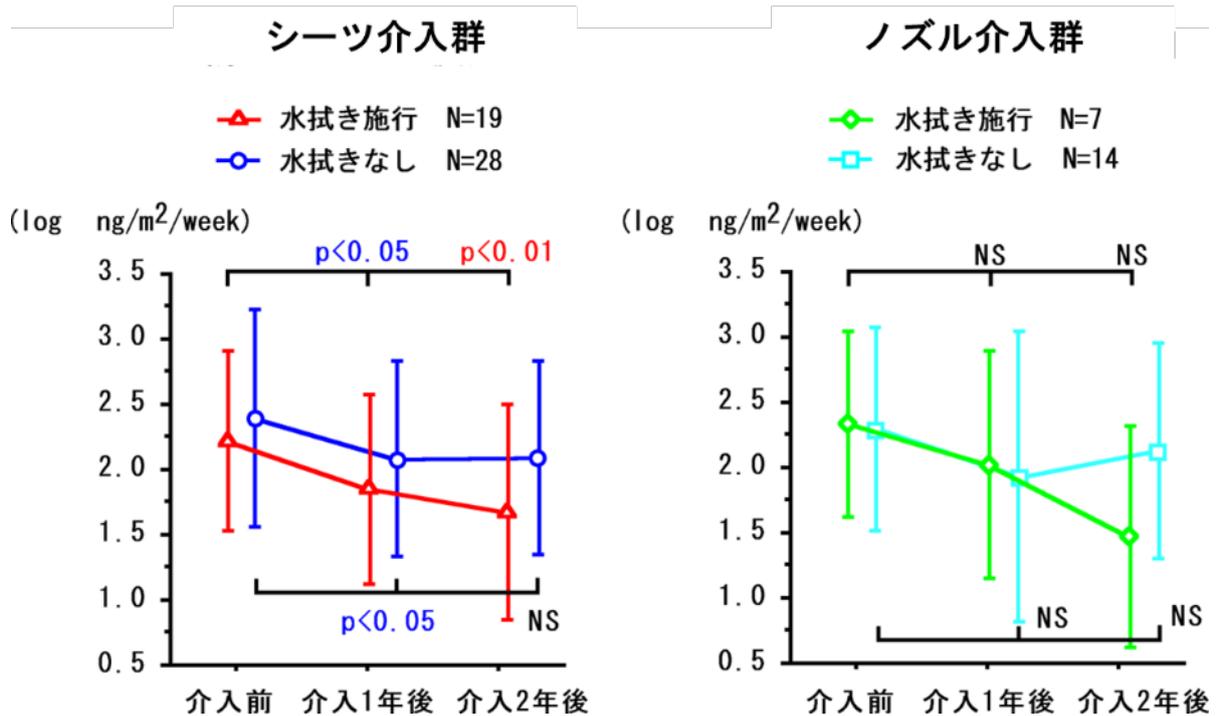


図3・寝室（シャーレ床）のDer 1量の変化

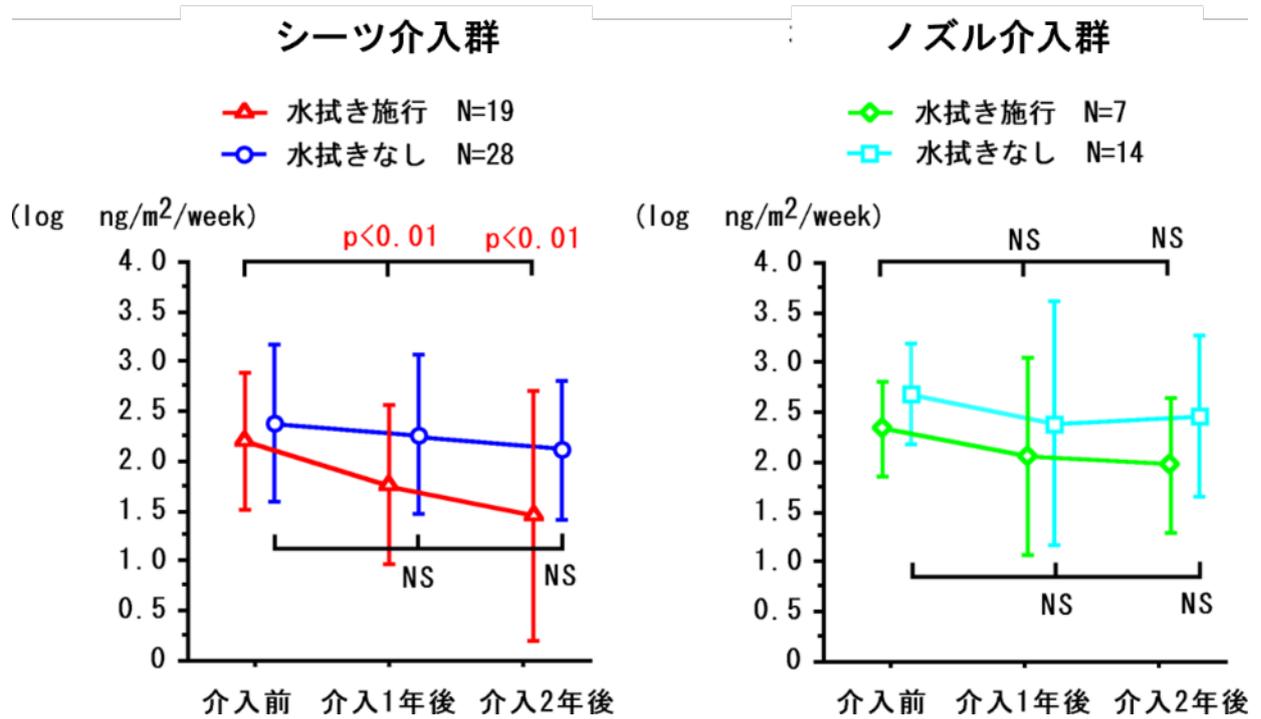


図4・非介入時の冬季減少群と増加群の秋のDer 1量の比較

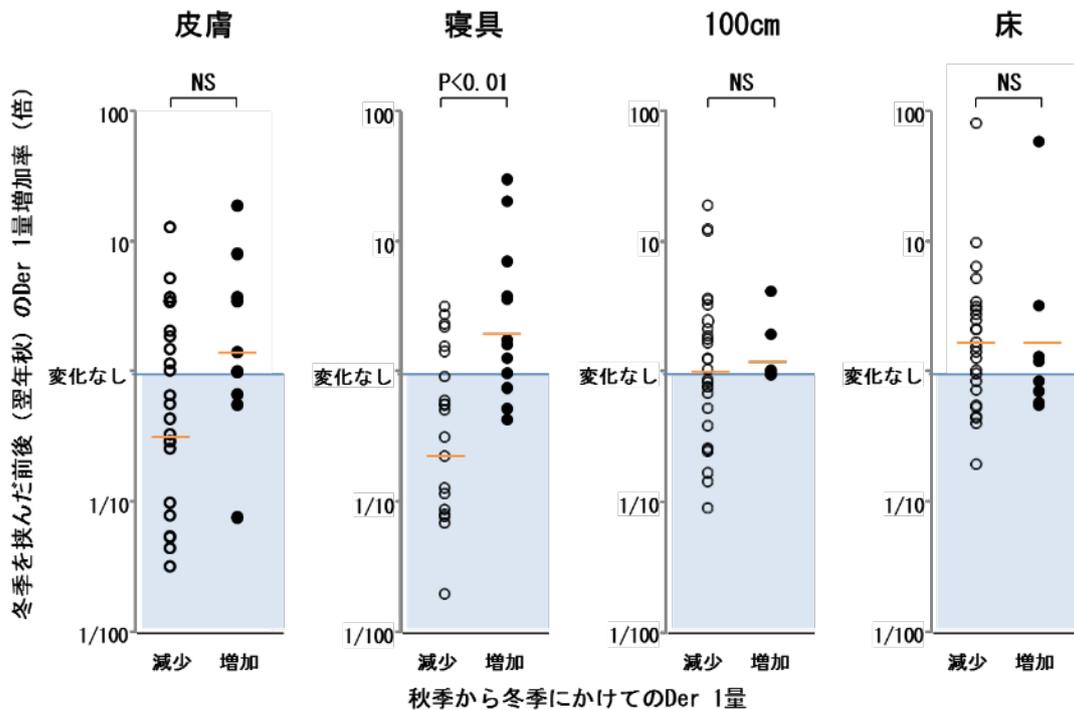


図5・冬季減少率と秋季増加率の関係（シーツ介入群）

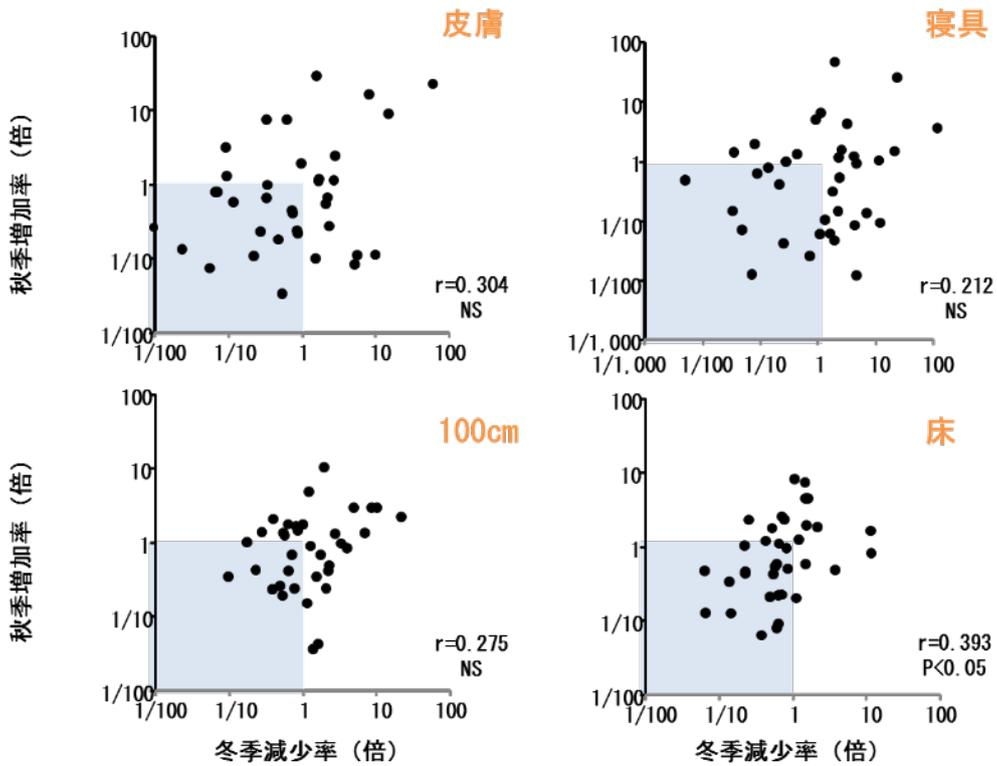


図6・症例提示

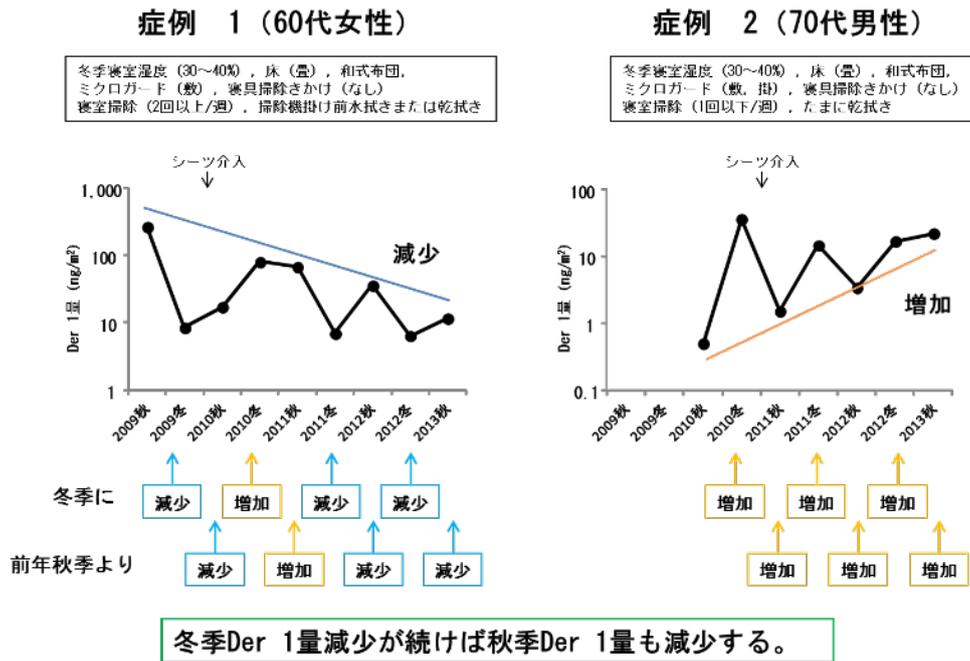


図7・リバウンドの有無別のDer 1量の経時的変化

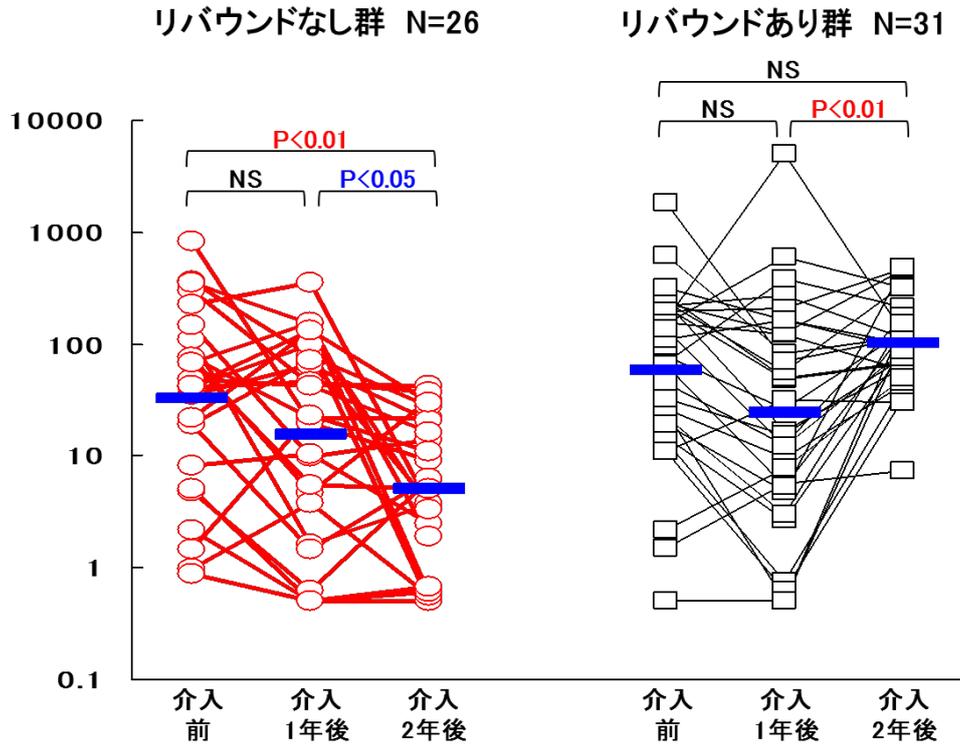


図8・リバウンドの有無別のエゴグラムパターンの比較

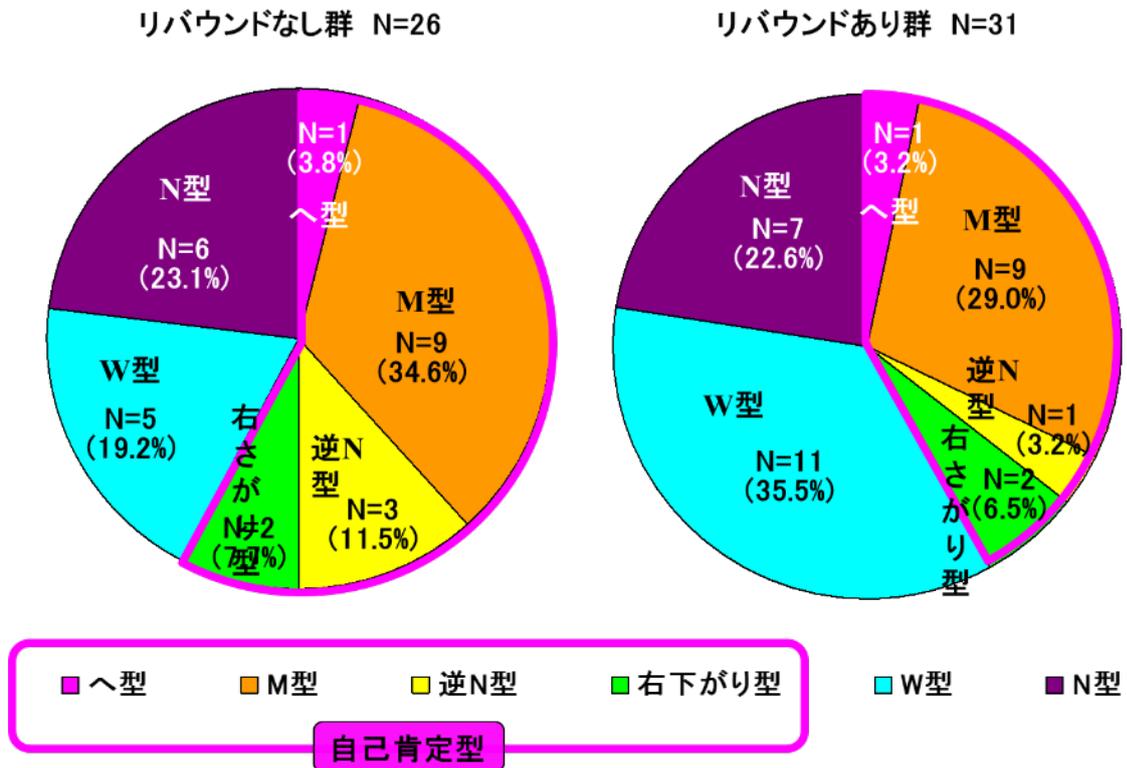


図9・リバウンドの有無別のエゴグラム

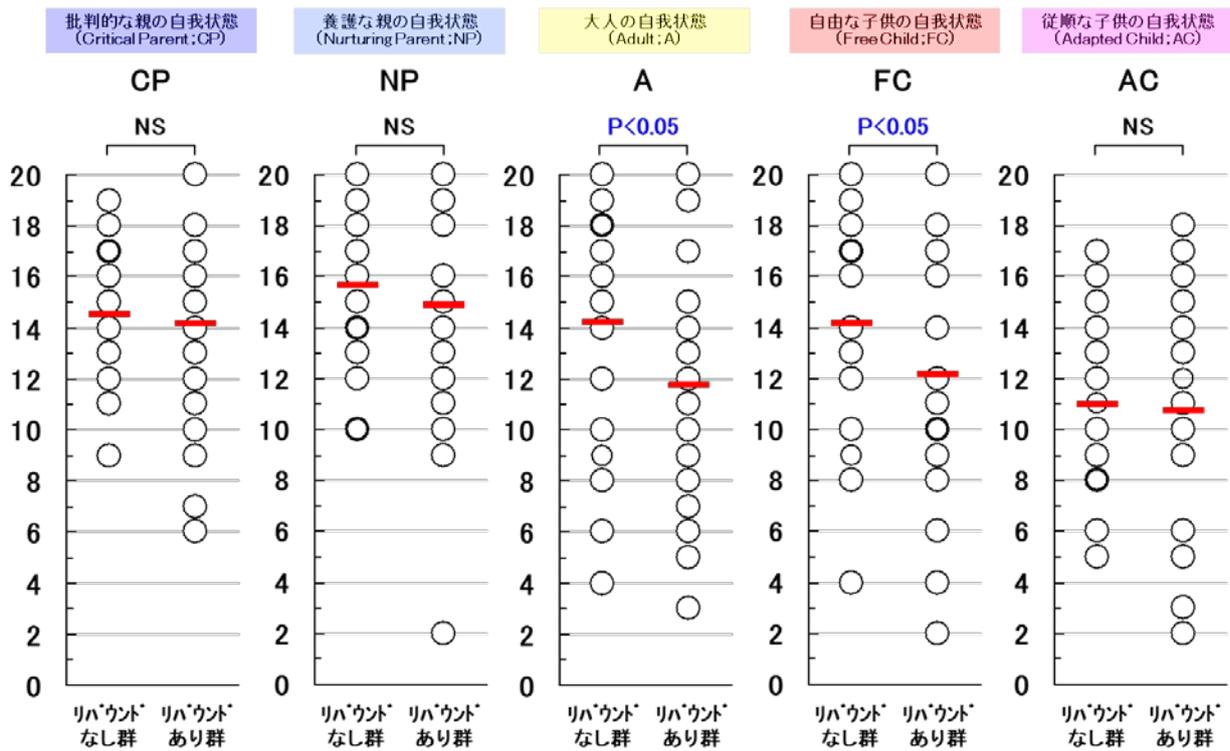
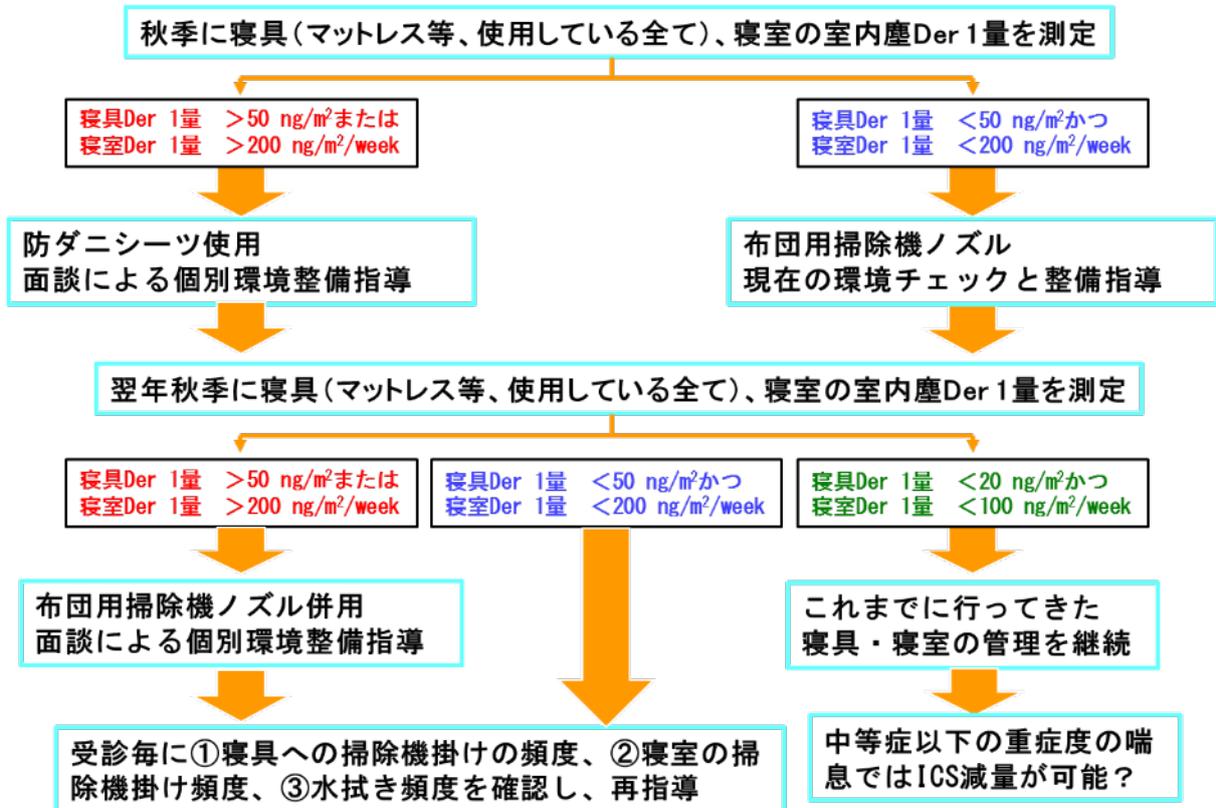


図10・寝具・寝室のDer 1量を減少させるための教育プログラム (手引き作成)



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 (FEV<sub>1</sub>) 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。

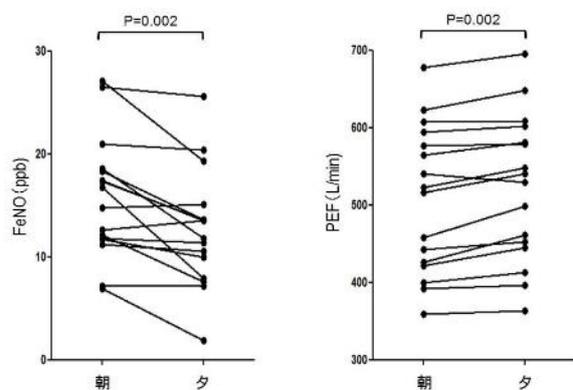
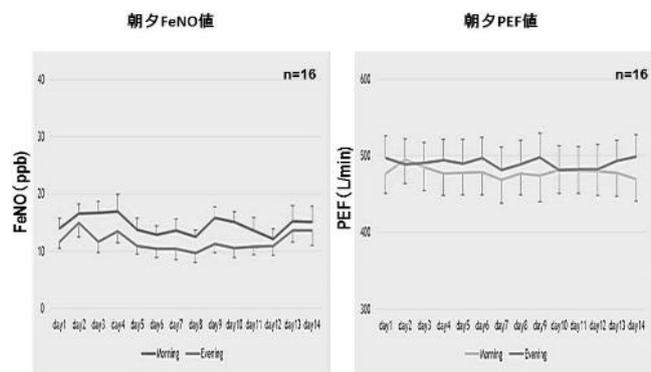
(倫理面への配慮)

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

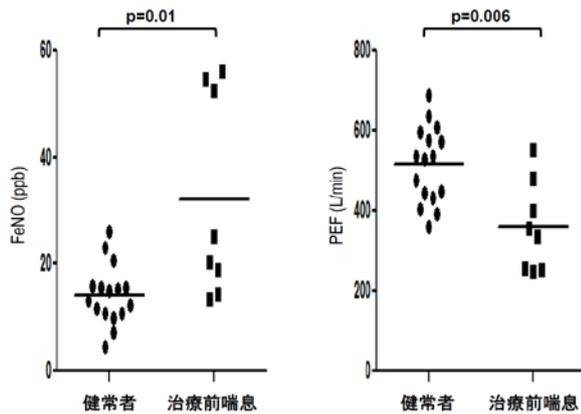
### 1. 健常者における FeNO 値および PEF 値の日内変動の有無：

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) ( $15.7 \pm 5.90$ ppb) は FeNO 値 (夕) ( $12.7 \pm 5.72$ ppb) と比べて有意に高値であった ( $p=0.002$ )。同様に PEF 値 (朝) ( $508 \pm 95.6$ L/min) は PEF 値 (夕) ( $522 \pm 95.1$ L/min) と比べて有意に低値であった ( $p=0.002$ )。

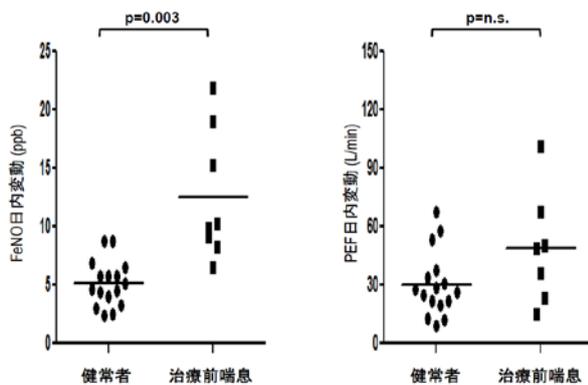


### 2. 未治療喘息患者に対する喘息治療前後の FeNO 値および PEF 値の実測値および日内変動の変化：

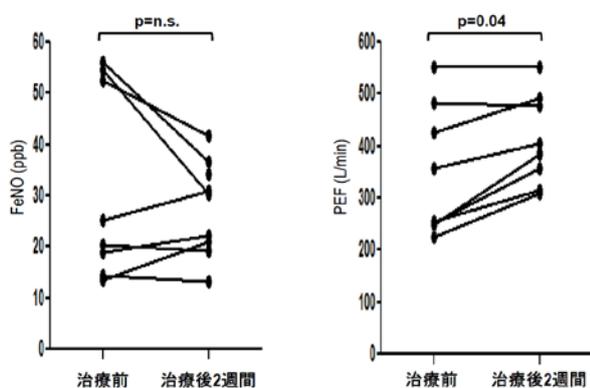
治療前喘息患者の FeNO 実測値は健常者と比べて有意に高値であり ( $p=0.01$ )、PEF 実測値は有意に低値であった ( $p=0.006$ )。



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。

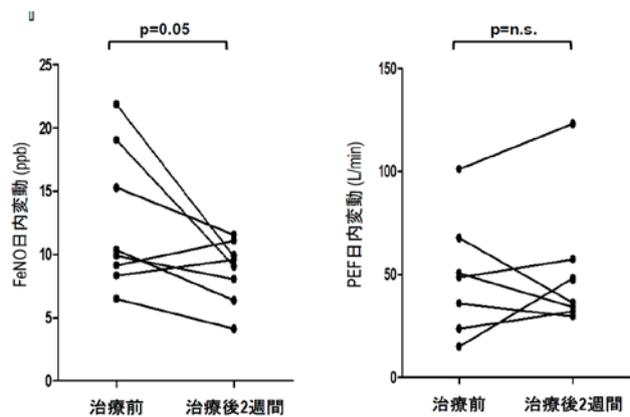


治療 2 週間後の FeNO 実測値は治療前と比べて差はなかった. 一方、治療 2 週間後の PEF 実測値に関しては治療前と比べて有意に上昇していた ( $p=0.04$ ).



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/ホルモテロールフマル酸塩水和物配合薬～. *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 (H<sub>2</sub>S) 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 fractionally 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。

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）。喘息とはどのような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）

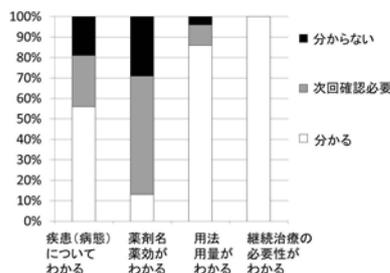
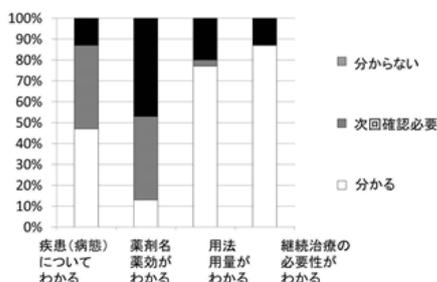


図2

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ったためと考えられた（キュバール®、オルベスコ®）（図3、4）。

図3

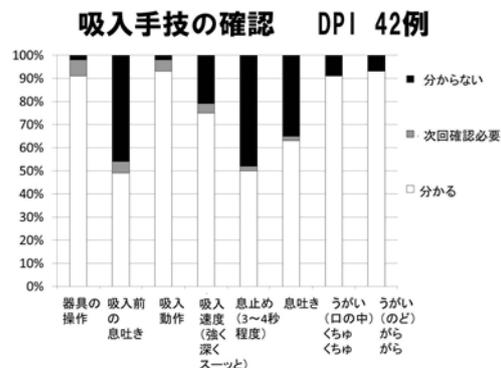
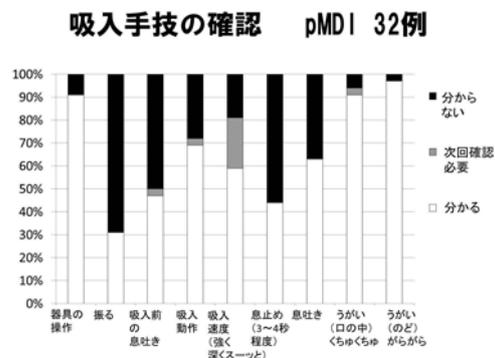
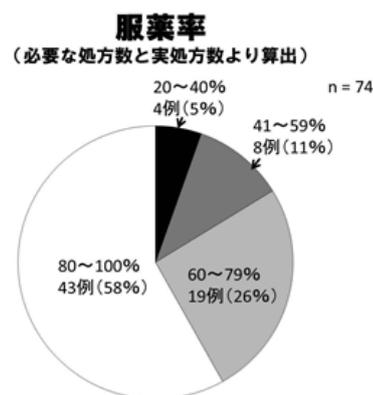


図4



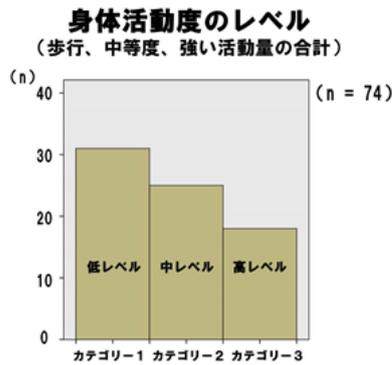
服薬率は、20~40%：5%、41~59%：11%、60~79%：26%、80~100%：58%と、約半数の患者が80%以上であった（図5）。

図5



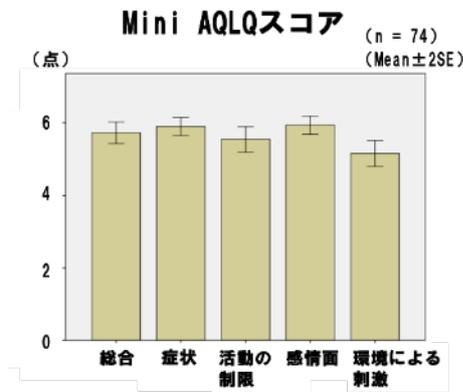
身体活動度レベルは、カテゴリー1（低レベル）：42%、カテゴリー2（中レベル）：34%、カテゴリー3（高レベル）：24%と、約半数で低レベルの身体活動度であった（図6）。

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）

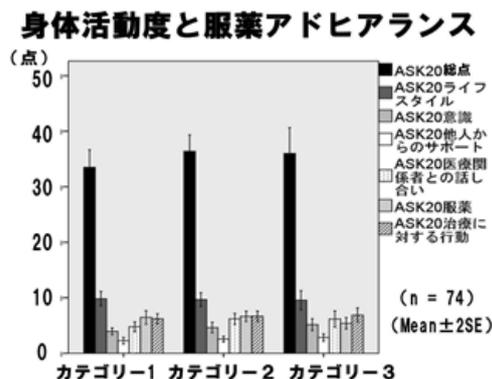
図 7



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）。

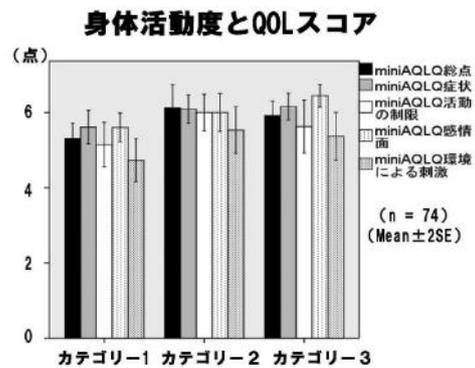
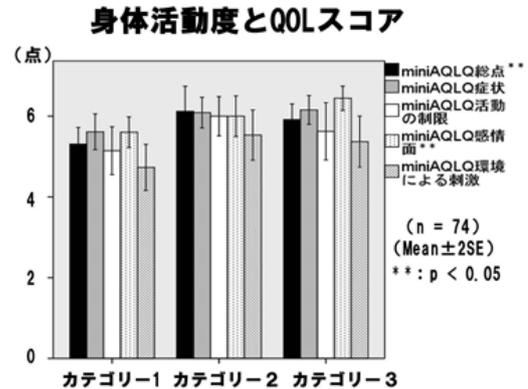
ASK-20による服薬アドヒアランス点数が高いほど、アドヒアランスの障壁が大きいのか、アドヒアランス行動に問題があることを示す。身体活動度とASK-20総点や各ドメインとの間には有意な関連性は認められなかった（図8）。

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

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年以上向う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"> <li>①説明文書による説明と同意書取得</li> <li>②喘息日誌の交付</li> </ul>	
来院 (day 0)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>③採血</li> <li>Th1/Th2 Treg:CD4, CD25, foxP3陽性細胞 Th17 IgG4 IgE</li> <li>遺伝子検査(LTC4S -444, IL-13 R110Q)</li> <li>④IPD(1mg/kg/day 分2)で処方, 定期来院</li> </ul>	
来院 (day 30 or 90-180)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>⑤採血</li> <li>Th1/Th2 Treg:CD4, CD25, foxP3陽性細胞 Th17 IgG4 IgE</li> <li>⑥喘息日誌の回収</li> </ul>	

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)	
AA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	1.04	0.90	
AA	0.68	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	1.40	2.00	
野生	AA	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43	0.38
AA	AA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00	1.50
AA	AA	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51	1.00
AA	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	
AC	0.53	2.34	0.86	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20	1.00	
AC	0.60	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88	1.50	
変異	AC	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.69	0.63	1.74	1.33
AC	AC	1.53	0.91	1.18	1.47	1.25	0.74	0.73	0.32	0.20
AC	AC	1.40	0.86	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83	4.50
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)	
GG	0.68	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	1.40	2.00	
GG	0.60	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88	1.50	
野生	GG	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43	0.38
GG	GG	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.69	0.63	1.74	1.33
GG	GG	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51	1.00
GG	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	
GA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	1.04	0.90	
GA	0.53	2.34	0.86	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20	1.00	
変異	GA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00	1.50
GA	GA	1.40	0.86	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83	4.50
GA	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。

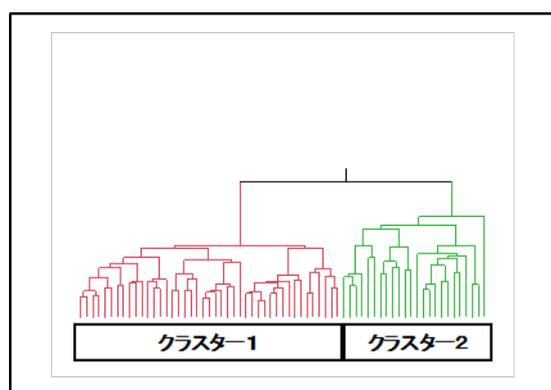
（倫理面への配慮）

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

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<sup>1</sup>、帝京大学医学部附属病院<sup>2</sup>、国立病院機構相模原病院<sup>3</sup>、近畿大学医学部附属病院<sup>4</sup>、昭和大学病院<sup>5</sup>、筑波大学医学部附属病院<sup>6</sup>、福島県立医科大学病院<sup>7</sup>、国立病院機構東京病院<sup>8</sup>、鹿児島大学医学部附属病院<sup>9</sup>、佐賀大学 分子生命科学<sup>10</sup>、金沢大学大学院医学研究科社会医学系<sup>11</sup>

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: FEV<sub>1</sub>/FVC: 72.3%、%FEV<sub>1</sub>: 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%FEV<sub>1</sub>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  $\mu$ 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/ $\mu$ 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 $\alpha$ 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

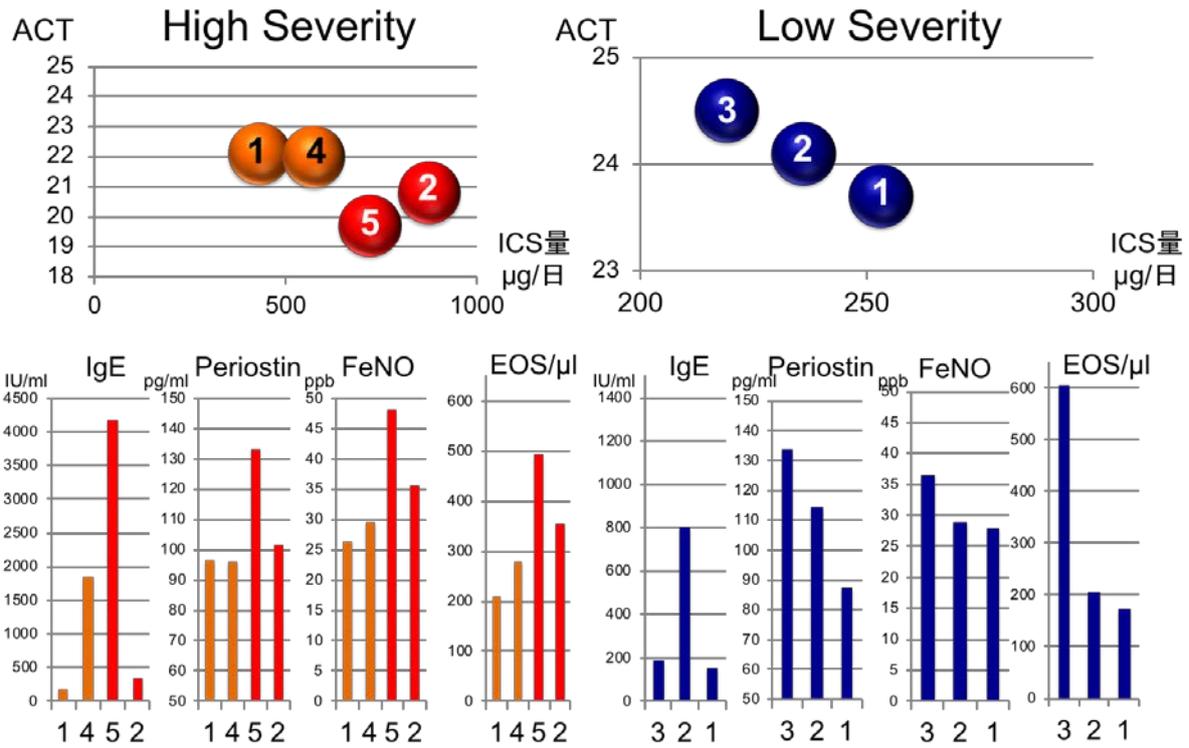
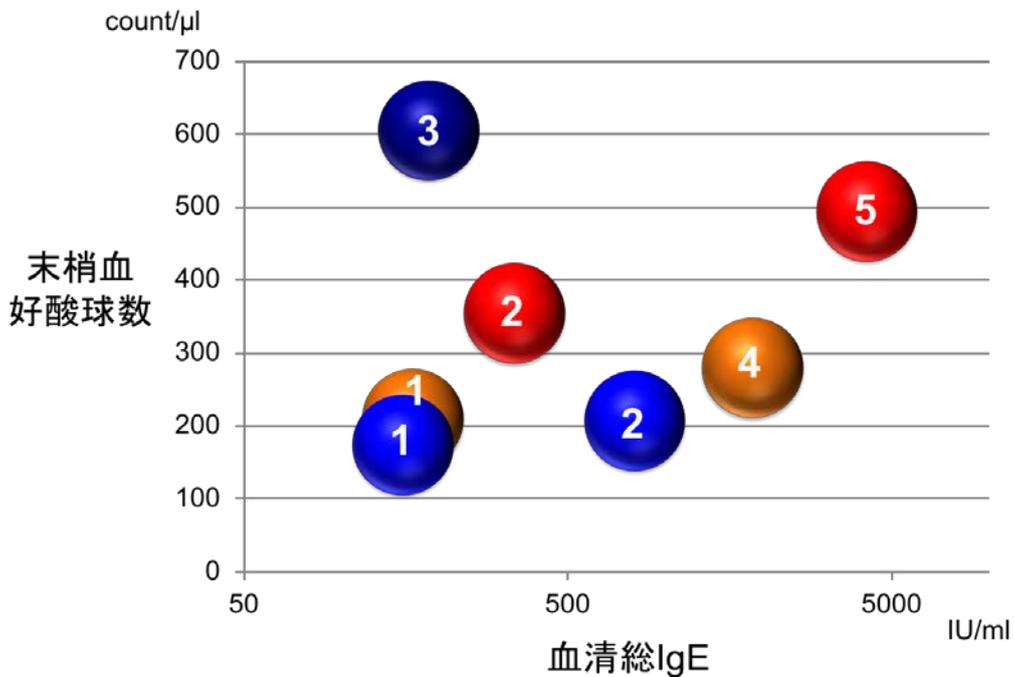


図2. クラスター別の炎症背景の特徴



	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
併存症	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%
	GERD	37.8%	36.3%	18.2%	33.3%	35.6%	31.8%	14.3%	34.4%	30.6%
併存症	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
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 $\mu$ 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  $\chi^2$  乗検定で行い、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。

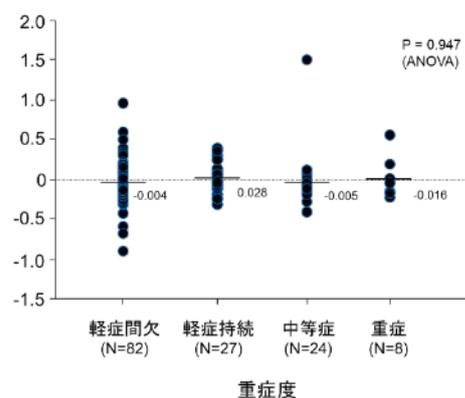
表 2. 患者背景因子と重症度 (ロジスティック回帰分析)

	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。

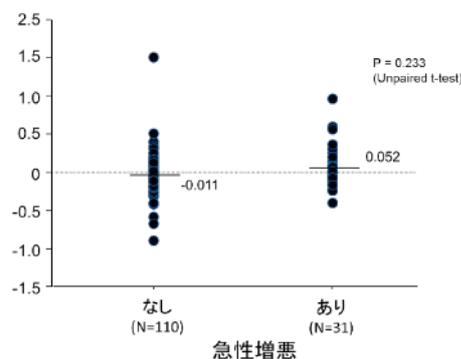
図 1. 重症度別  $\Delta \log \text{IgE}$



#### 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

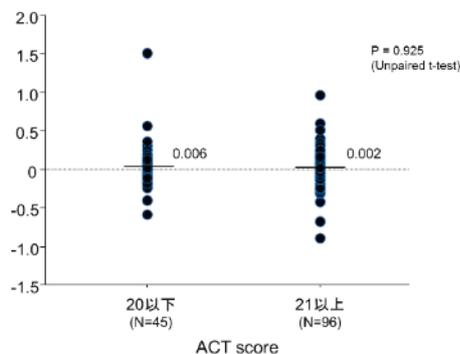


#### 5) $\Delta \log \text{IgE}$ と ACT

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)。

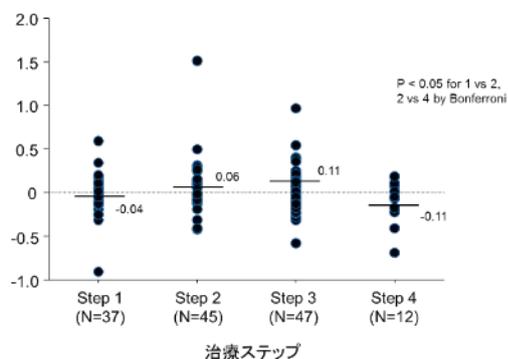
図3. ACTと $\Delta \log \text{IgE}$ の関連性



### 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)	<b>0.008</b>
ペット: (n)	0.080 (35)	-0.022 (106)	<b>0.041</b>

### 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



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 $4.33 \pm 0.85$ 、情報提供ツールとして $4.08 \pm 0.95$ 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」 $4.33 \pm 0.74$ 、「処方変更の動機になる」 $4.17 \pm 0.76$ 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

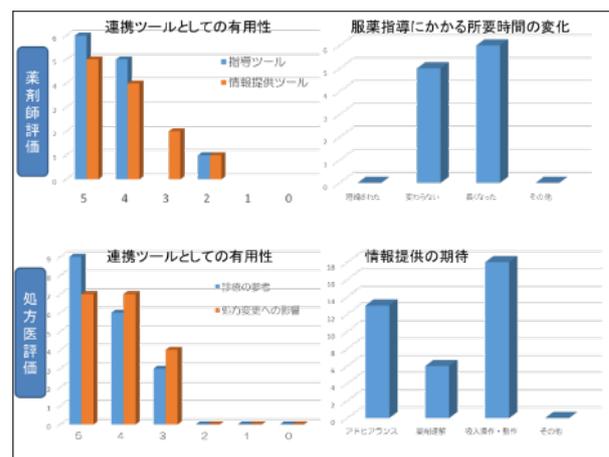


図2. 調剤薬局(薬剤師)発「吸入服薬情報提供書」に関する薬剤師および処方医による連携ツールとしての使用感および情報共有に関する評価

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

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

乳幼児気管支喘息の非侵襲的診断方法に関する研究  
—尿中ロイコトリエン E4 について、ならびに乳幼児の喘息予知テスト—

研究協力者 森川 昭廣 群馬大学 名誉教授  
社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギー研究所 所長  
荒川 浩一 群馬大学大学院医学系研究科小児科学 教授  
滝沢 琢己 群馬大学大学院医学部研究科小児科学 准教授  
田端 雅彦 医療法人恵洋愛会どんぐりこども診療所 院長  
小山 晴美 群馬大学大学院医学系研究科小児科学 医員  
佐藤 幸一郎 群馬大学大学院医学系研究科小児科学医員

研究要旨

気管支喘息の非侵襲的マーカーの候補としての尿中ロイコトリエン E4 濃度測定精度改善を検討した。また、乳幼児喘息患者の早期診断、予知のために喘息等のアンケートを作成して、996 名の呼吸器症状を呈する患者について調査後経過観察を行ない、喘息発症とアンケート調査の点数について検討を行い、次の成果を得た。

1. 尿中ロイコトリエン E4 の新しいハイスループットな測定方法として、MALDI-TOF/TOF を採用した。さらに、ロイコトリエンの誘導体化のプロセスを加えた結果、1-256 pg/ml の間で直線性が見られ、測定感度の上昇に有用であった。
2. 呼吸器症状を有する乳幼児 996 名を対象に喘息予知テストを施行し、経過観察を行った。その結果 25 例が喘息を発症し、発症群と非発症群の点数に差異がみられた。

A. 研究目的

乳幼児喘息においては、早期診断、早期治療が重要である。しかし、この時期の喘鳴は種々の疾患で観察され、その鑑別は必ずしも容易ではない。現在では、気道感染の有無に関わらず、明らかな呼気性喘鳴を 3 エピソード以上繰り返した場合に、広義の乳児喘息と診断している。広義の乳児喘息は、喘息のみならず、ウイルス感染に伴った喘鳴群を含む可能性があり、IgE、特異的 IgE 抗体、好酸球数などのマーカー測定が望まれるが、年齢的に困難な場合が少なくない。

そこで、本年は従来より行ってきた非侵襲的に採取できる尿中ロイコトリエン E4 測定方法については更なる精度上昇を追求するために方法の検討を行う。また、詳細なアンケート調査による喘息発症予知テストを行うとともに経過観察を行い、より精度の高い喘息発

症の予知をプロパビリティカーブで求めて検討した。

B. 研究方法

1) 尿中ロイコトリエン測定方法

尿中ロイコトリエン E4 は本研究班において、平成 23 年度より改良を加えている方法を、さらに精度を上昇させ、バッチ処理、自動化の可能性がある方法を検討した。すなわち、従来の方法は、i) 除蛋白、ii) 尿へのフリーラジカルスカベンチャー使用、iii) ODS カラムによる精製を行い、iv) 測定は ELISA Kit (Cysteny1 Leukotriene Express EIA Kit) で行った。今回はさらによりハイスループットな測定ができる質量分析法 (MALDI - TOF/TOF を採用 (UltraFlex)) による測定を試みた。

2) 喘息予知テスト

研究協力者 MT の診療所を平成 24 年 2 月か

ら平成 24 年 10 月までに受診した乳幼児で Peseatore のアンケート日本語版を作成し、呼吸器症状を呈する患者について別紙アンケートを行った (表 1)。

### C. 研究結果

#### 1) 尿中ロイコトリエン E4 量の新しい測定方法の開発

図 1 に示すようにロイコトリエンの derivatization(誘導化)を行った後、図 2 に示す MALDI-TOF/TOF 法を用いて測定し図 3 の結果を得た。これにより尿中のロイコトリエン量が 1~256pg/ml の範囲で直線性が得られ、尿中ロイコトリエン測定に十分な感度が得られた (図 3)。

#### 2) 喘息予知テスト

表 1 に示した喘息予知テストを現在まで 996 名に施行し、その後経過観察を行った結果、25 例が発症した (表 2)。喘息発症と非発症群での喘息予測点数との関連をみると図 4 に示すように喘息発症群で点数が優位に高値を示した。感度・特異度の ROC 曲線を図 5 に示した。

### D. 考察

ロイコトリエン C4、D4 はアレルギー性疾患において重要な chemical mediator であり、尿中にはその最終代謝産物であるロイコトリエン E4 として排泄される。小児・成人喘息患者についてその測定値は重症度、肺機能との相関が報告され、非侵襲的バイオマーカーとして報告されてきた。しかしながら測定方法によりある程度のばらつきがあることが知られている。今回、試料の derivatization (誘導体化) を行うことにより、MALDI-TOF/TOF を用いての測定が可能であることが分かった。今後は、この方法を確立するとともに従来測定してきた病型についての尿中ロイコトリエン E4 量について検討したい。

乳幼児については、喘息の発症予知と正確な診断が早期治療に重要である。一方で、侵襲的な検査や努力を要する検査は困難である。診断に有用な情報を得るために、非侵襲的かつ客観的検査と詳細な問診事項の確立が重要である。今後尿中ロイコトリエン E4 濃度なら

びに予知アンケート結果を総合的に検討することで、乳幼児喘息の喘息発症予知や早期診断に向けた有用な知見が得られると期待される。

### E. 結論

尿中のロイコトリエン E4 の測定と精度上昇を計った。また客観的指標である尿中ロイコトリエン E4 測定を加えてアンケート調査による喘息予知ができれば、乳幼児の喘息の非侵襲的鑑別診断および正確な予知が可能となると考えられた。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nihima S, Nishimuta T, Morikawa A. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014. *Allergol Int* 2014; 63(3): 335-56. doi10.2332/allergolint.14-RAI-0767

### 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

### 参考文献

- 1) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirin-intolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E4 (LTE4) and prostaglandin D2 (PGD2) metabolites. *Allergol Int* 2012; 61(3): 393-403

(表 1)

喘息予知テスト(asthma prediction tool)

1. お子さんの性 □ 女児(0点) □ 男児(1点)
  2. お子さんの現在の年齢 □ 1歳(0点)、□ 2歳(1点)、□ 3歳(2点)
  3. ここ12ヶ月で、お子さんは風邪をひいていないのにヒューヒューいいましたか？ □ いいえ(0点)、□ はい(1点)
  4. ここ12ヶ月で、何回ヒューヒューしましたか？ □ 0-3回(0点)、□ 3回以上(2点)
  5. ここ12ヶ月でヒューヒューして、お子さんの日常生活が乱れましたか？ □ いいえ(0点)、□ 少し(1点)、□ 3歳(2点)
  6. ヒューヒューして息切れしましたか？ □ いいえ(0点)、□ 時々(1点)、□ しばしば(3点)
  7. ここ12ヶ月で、運動(遊び、ランニング)、大笑いや泣くこと、興奮したりしてヒューヒューしたりせき込みましたか？ □ いいえ(0点)、□ はい(1点)
  8. ここ12ヶ月で、ホコリ、雑草花粉、ペットやほかの動物に触れてヒューヒューしたり、咳をしましたか？ □ いいえ(0点)、□ はい(1点)
  9. お子さんはこれまでに湿疹がありましたか？ □ いいえ(0点)、□ はい(1点)
  10. ご両親にこれまでヒューヒューしたり、喘息または細気管支炎にかかりましたか？ □ いいえ(0点)、□ 母(1点)、□ 父(1点)、□ 両親とも(2点)
- 合計 点

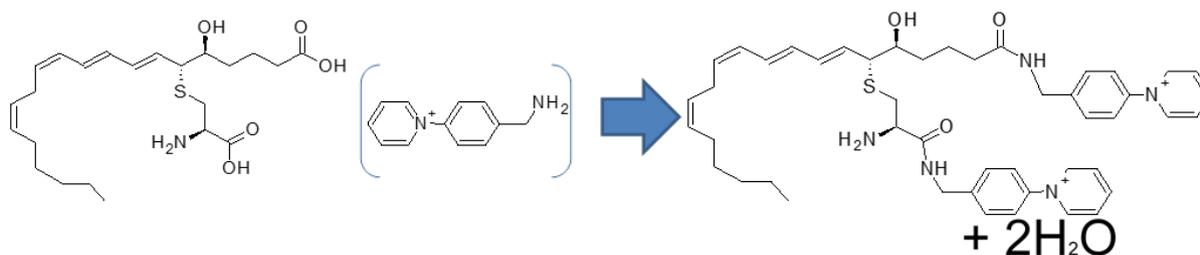
(表 2)

喘息予知テスト(2)

- ① 現在のアンケート配布状況  
呼吸器症状を主訴に、どんぐりこども診療所（研究協力者 MT の診療所）を受診した0～3歳児を対象。
  - ② 問診時に看護師が対面形式で回答を得る
  - ③ 毎年典型的な喘息になっているか等について調査、検討
  - ④ 5年間の継続調査
- |            |                 |
|------------|-----------------|
| 2014年7月12日 | 10月10日の集計       |
| 0歳児：58例    | 217例 (0)        |
| 1歳児：122例   | 299例 (3)        |
| 2歳児：90例    | 231例 (4)        |
| 3歳児：83例    | 249例 (18)       |
| 計：353例     | 996例 (25)内喘息診断例 |

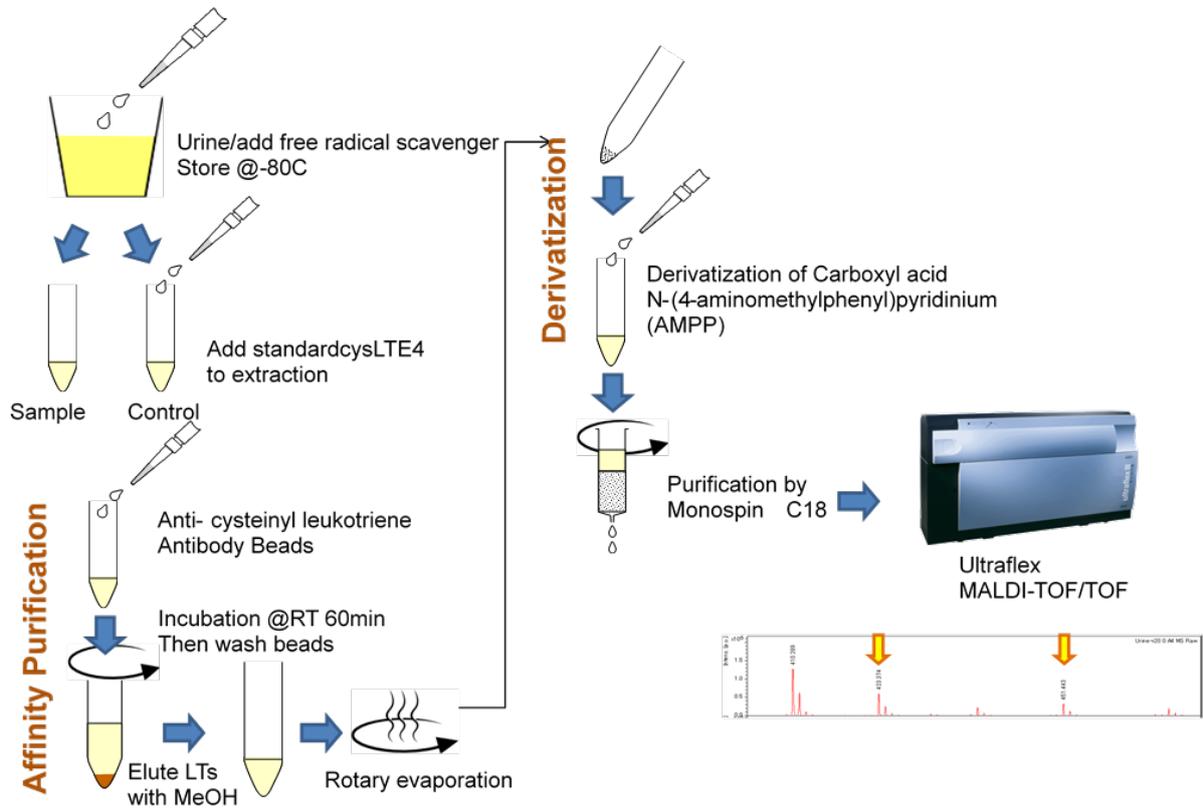
(図 1)

### Delivatization of Leukotriene E4

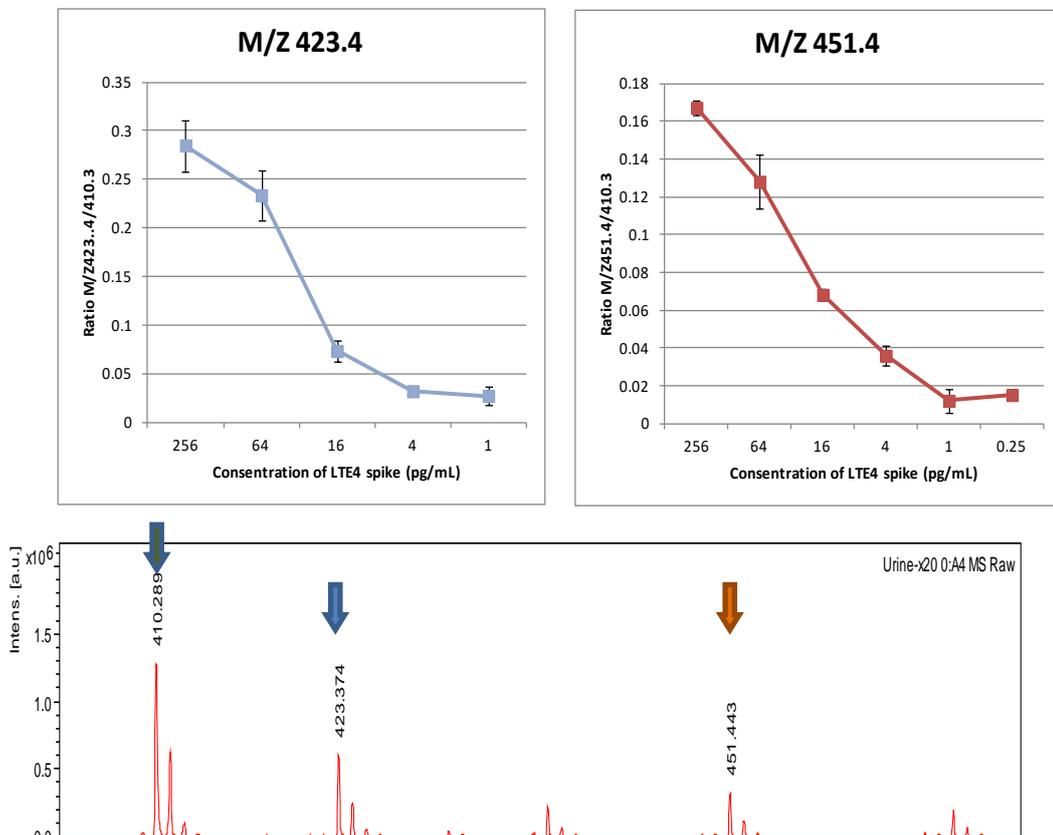


N-(4-aminomethylphenyl)pyridinium (AMPP)  
+ EDC, HOBT, CH<sub>3</sub>CN, DMF H<sub>2</sub>O  
60C 30min Rxn.

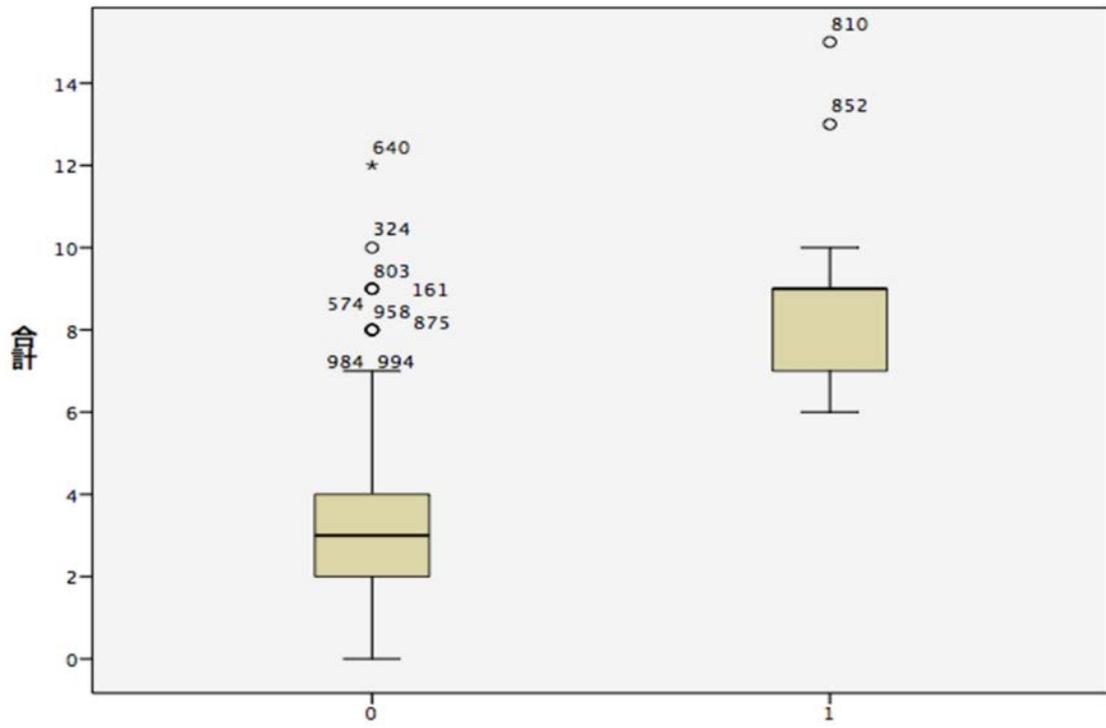
(☒) 2)



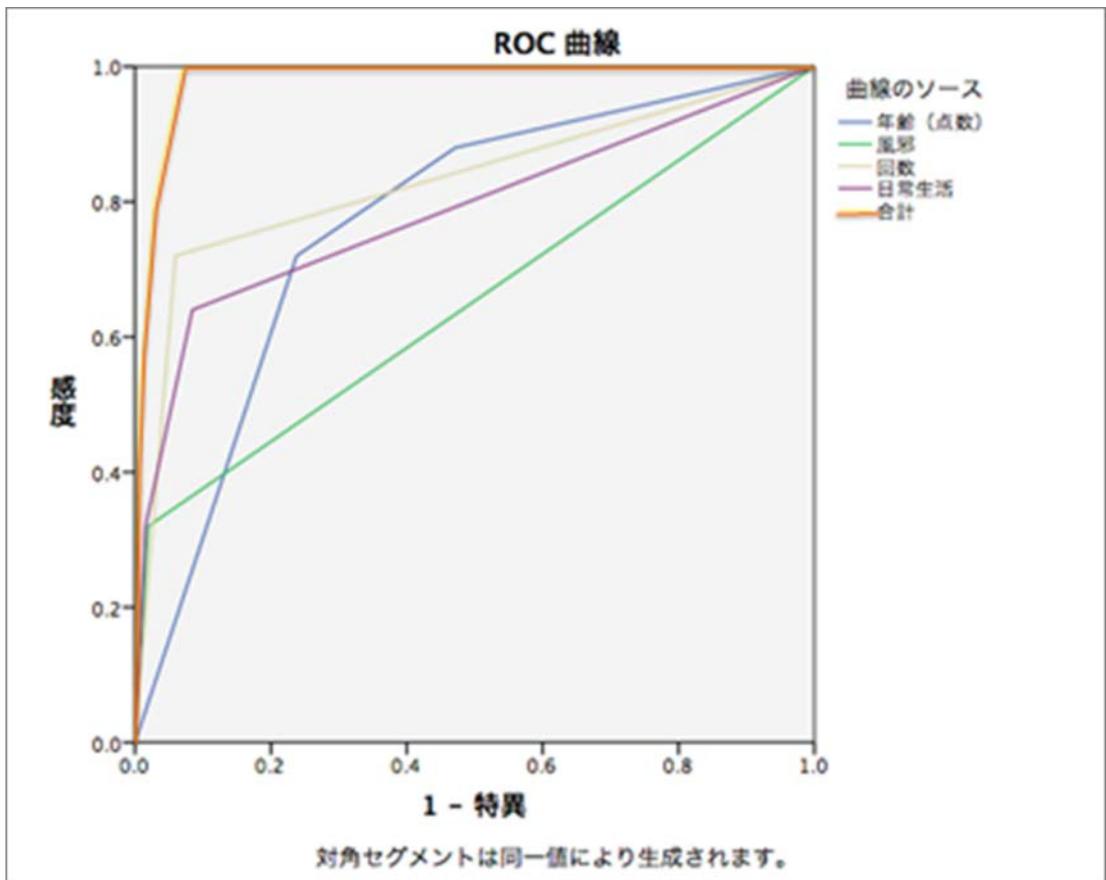
(☒) 3)



(図 4)



(図 5)



**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**

**『喘息死ゼロ作戦』の軌跡とその成果に関する研究  
『喘息死ゼロ』達成の基盤としての薬剤師による患者吸入指導体制の確立に関する研究**

研究協力者 大林浩幸 東濃中央クリニック 院長、東濃喘息対策委員会 委員長  
山田秀樹 岐阜県薬剤師会理事 前東濃支部支部長、東濃喘息対策委員会幹事委員  
奥村昌彦 岐阜県薬剤師会 恵那支部前支部長、東濃喘息対策委員会幹事委員  
石川正武 いきいき健康薬局 薬局長、東濃喘息対策委員会幹事委員

**研究要旨**

東濃喘息対策委員会は、厚生労働省立案の『喘息死ゼロ作戦』を岐阜県東濃地区に浸透させるため、病・診・薬・行政介護連携システムを独自に構築し活動している。特に、喘息治療の核となる吸入ステロイド薬の普及と安定した治療継続には、薬剤師と連携した患者吸入指導が重要である。当委員会では、薬剤師対象の吸入指導セミナーを継続して開講し、地区内全薬局の受講率が常に 100%になるように努めるとともに、検定試験を実施し、全国初の委員会認定吸入指導薬剤師の体制を整備し、すでに約 5 年が経過した。東濃地区の認定吸入指導薬剤師らが本年度に実施した、3つの患者吸入指導の調査報告を行う。

**A. 研究目的**

『喘息死ゼロ』達成には、患者が治療の主軸となる吸入ステロイド薬をいかに正しく効果的に毎日吸入できるかが重要である。しかし、適切な吸入剤が処方されていても、患者がその吸入器具であるデバイスを正しく操作出来なければ、期待される治療効果を十分に望めない場合がある。岐阜県東濃地区は専門医が少ない地区であり、各医療職種が連携して、『喘息死ゼロ作戦』を遂行する必要がある。東濃喘息対策委員会は、独自の 4 層構造の病・診・薬・行政連携システムを構築しこれまで活動を行ってきた。特に、医薬連携の充実は、その活動の中核として重点的に行っている。喘息治療の核となる吸入ステロイド薬の普及と安定した治療継続に、医師と連携した薬剤師による患者吸入指導が不可欠である。東濃喘息対策委員会は、患者吸入指導の重要性に着目し、地区内で均一な患者吸入指導体制の構築を行ってきた。地区内の全調剤薬局薬剤師を対象に吸入指導セミナーを開講し、2009年8月に地区内薬局受講率 100%を達成し、18回のセミナーで薬局受講率 100%を維持し、薬剤師会の協力の基で検定試験を行い、

認定吸入指導薬剤師 149 名(東濃地区：133 名)が活動していた。しかし、2009 年 8 月～5 年を経過し、初期の認定吸入指導薬剤師との間の指導内容に格差が生じたため、更新用セミナーを 3 回および、更新試験 3 回を行い、現在 109 名の認定吸入指導薬剤師が更新し、活動している (図 1)。

本年度は、この新生更新した、東濃地区認定吸入指導薬剤師らが実施した、患者吸入指導の調査 3 件の報告を行う。

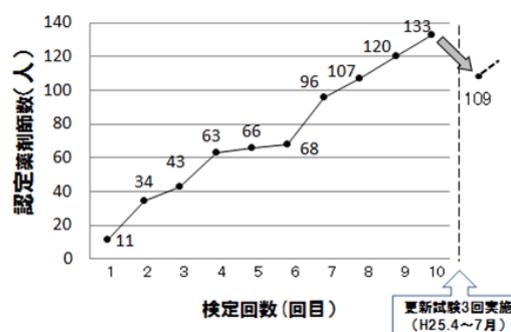


図1. 認定吸入指導薬剤師数の推移(岐阜県東濃地区)

## B. 研究方法

**研究 1)** 認定吸入指導薬剤師による吸入指導で、患者の理解はより深まるかの調査検討対象：東濃地区の認定吸入指導薬剤師の在籍する薬局において患者吸入指導を行い、その後再来した患者を対象とした。

方法：処方医による吸入指導後、認定吸入指導薬剤師の在籍薬局にて再度吸入指導することで患者の理解が深まったかを無記名アンケート調査した。調査期間：2014年6月～7月とした。

**研究 2)** 認定吸入指導薬剤師によるエリプタ®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

対象：エリプタ®の処方箋を認定吸入指導薬剤師在籍薬局に持ち込み、吸入指導を受けた患者

方法：処方時に医師から行われた吸入指導後に、認定吸入指導薬剤師が吸入指導し、ピットホールが発生していないかを検討した。その後、2週間と4週間目も認定吸入指導薬剤師がピットホールの発生がないかを詳細に検討した。

調査期間：2013年12月～2014年6月とした。

**研究 3)** 認定吸入指導薬剤師によるフルティフォーム®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

対象：エリプタ®の処方箋を認定吸入指導薬剤師在籍薬局に持ち込み、吸入指導を受けた患者

方法：処方時に医師から行われた吸入指導後に、認定吸入指導薬剤師が吸入指導し、ピットホールが発生していないかを検討した。その後、2週間と4週間目も認定吸入指導薬剤師がピットホールの発生がないかを詳細に検討した。

調査期間：2014年5月～2014年8月とした。

（倫理面への配慮）

アンケートは無記名とし、結果等は個人情報として管理し、厳格に扱った。

## C. 研究結果

**研究 1)** 認定吸入指導薬剤師による吸入指導で、患者の理解はより深まるかの調査結果期間中、認定吸入指導薬剤師の指導を受けた

患者 102 名（男:女=49 名:53 名）が無記名アンケート調査に回答した。病院、医院で医師から吸入指導を受けた患者の中で、ピットホールを含めしっかりと理解できていた患者が 48%であったが、認定吸入指導薬剤師による吸入指導後に、62%に増加していた。

**研究 2)** 認定吸入指導薬剤師によるエリプタ®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

吸入前		0W	2W	4W
ピットホール1	吸入前に薬剤残量カウンターを確認していない	1	0	1
ピットホール2	カバーをカチツ音がするさいごまで開けていない	0	2	2
吸入時				
ピットホール3	通気口を指で塞いで、吸入している	0	2	0
ピットホール4	吸入時に、デバイスに息を吹きかけている	0	0	1
ピットホール5	薬剤を深く力強く吸入していない	2	12	2
ピットホール6	吸入時に、口角が開いたままになっている	1	17	2
ピットホール7	吸入時に、吸入口を舌で塞いでいる	0	0	1
ピットホール8	吸入後に十分な息止めが出来ていない	1	4	2
吸入後				
ピットホール9	吸入後にカバーをしっかりと閉めていない	0	0	0
ピットホール10	吸入後にしっかりとうがいをしていない	1	2	3
		6	39	14

いずれの年齢層においても、医師の処方と吸入指導後に行った、薬局での吸入指導時に（0週間）、ピットホールはほとんど発生していなかったが、2週間後の再確認時に新たなものが多く発生した。これらのピットホールは、2週間目の吸入指導後、4週間後には著明に減少した。特に、高齢患者では、ピットホールの発生が多く、4週間目でも改善できていないものがある。

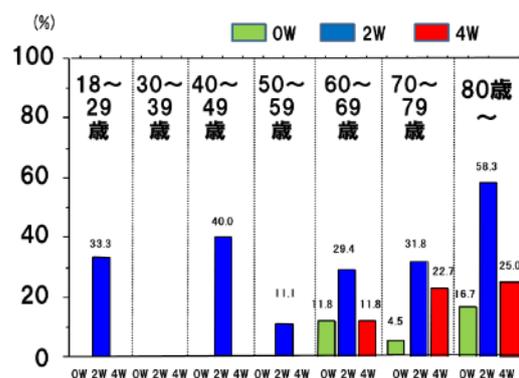
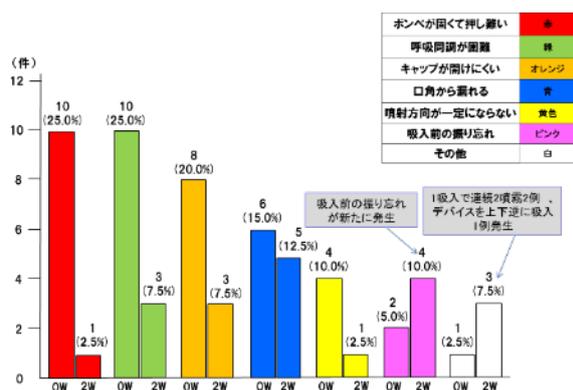


図. 年代別のピットホール発生率の推移（4週間）

**研究 3)** 認定吸入指導薬剤師によるフルティフォーム®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

切換え時の吸入指導直後に、「ボンベが固くて押し難い」、「呼吸同調が困難」、「キャップが開けにくい」等のピットホールが各々25.0%、25.0%、20.0%の患者に認められたが、2週間後には各々2.5%、7.5%、7.5%まで減少した(図2)。一方、「吸入前の振り忘れ」のピットホールが、2週間後に5.0%から10.0%へ増加した。



#### D. 考察

**研究1)** 認定吸入指導薬剤師による吸入指導で、患者の理解はより深まるかの調査検討  
認定吸入指導薬剤師による吸入指導で、患者の理解はより深まると言える。

**研究2)** 認定吸入指導薬剤師によるエリプタ®の吸入誤操作（ピットホール）の検討  
処方医により、吸入指導が行われ、その直後の薬剤師の吸入指導で、吸入操作が正しく確認が行われた場合であっても、2週間後に様々なピットホールが発生した。2週間後に、再度吸入指導を行うことで、4週間後に、その多くが改善できた。しかし、高齢患者ではピットホールが多く、4週間後にも改善できないものがあり、継続的な吸入指導が必要である。

**研究3)** 認定吸入指導薬剤師によるフルティフォーム®の吸入誤操作（ピットホール）の検討

フルティフォーム®の吸入手技操作は簡便で、切換え時のピットホールの多くは、吸入指導後、短期間で改善できる。切換えで喘息コントロールが有意に改善し、臨床的にも有用である。患者自身がピットホールに気付かない場合や、新規発生例があり、特に高齢者では、

継続的な吸入指導が必要である。

#### E. 結論

東濃喘息対策委員会で行っている、処方医と認定吸入指導薬剤師が連携した、継続的な患者吸入指導は、正しい吸入療法を行う上で、非常に効果的である。

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1)大林浩幸. 新規 MDI 型製剤フルティフォーム®における吸入手技操作のピットホールと患者習得度の検討. アレルギー・免疫 2014; 21: 124-132
- 2)大林浩幸. 新規 MDI 型製剤フルティフォーム®による末梢気道炎症改善効果（無作為オープン並行群間試験による検討）. アレルギー・免疫. 2014; 21: 134-142
- 3)石川 正武,大林 浩幸. 調剤薬局における吸入指導—認定吸入指導薬剤師と医薬連携の試み—. Respiratory Medical Research 2014; 2(1): 57-60
- 4)大林浩幸. ピットホール実例から見た、喘息・COPD における継続的な吸入指導の重要性. Clinical Respiration 2015; 4: 印刷中
- 5)大林浩幸. 成人喘息治療とアドヒアランス. 喘息 2015; 28 (1) : 印刷中
- 6)大林浩幸. よりよい服薬指導のための基礎知識. 喘息/COPD. 患者さんは吸入薬をきちんと使っていますか. クレデンシャル 2015; 62: 24-30

##### 2.学会発表

- 1)Ohbayashi H. Improved effects of aerosol-type fluticasone propionate/formoterol combination on residual asthmatic inflammation in distal airways of patients with moderate asthma. ERS2014, Munich.

2) Ohbayashi H, Setoguchi Y, Fukuchi Y, Shibata K, Sakata Y, Arai T. Pharmacological effect of lysozyme for COPD and bronchial asthma with sputum: a randomized, placebo-controlled, cross-over study. ERS2014, Munich.

3) 大林浩幸. フルティフォームの末梢気道炎症改善効果の検討 (中間報告). 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014, 京都.

4) 大林浩幸. フルティフォームにおける吸入手技操作のピットホールと習得度の検討. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014, 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