

図 2 0 ・リバウンドの有無別のエゴグラムパターンの比較

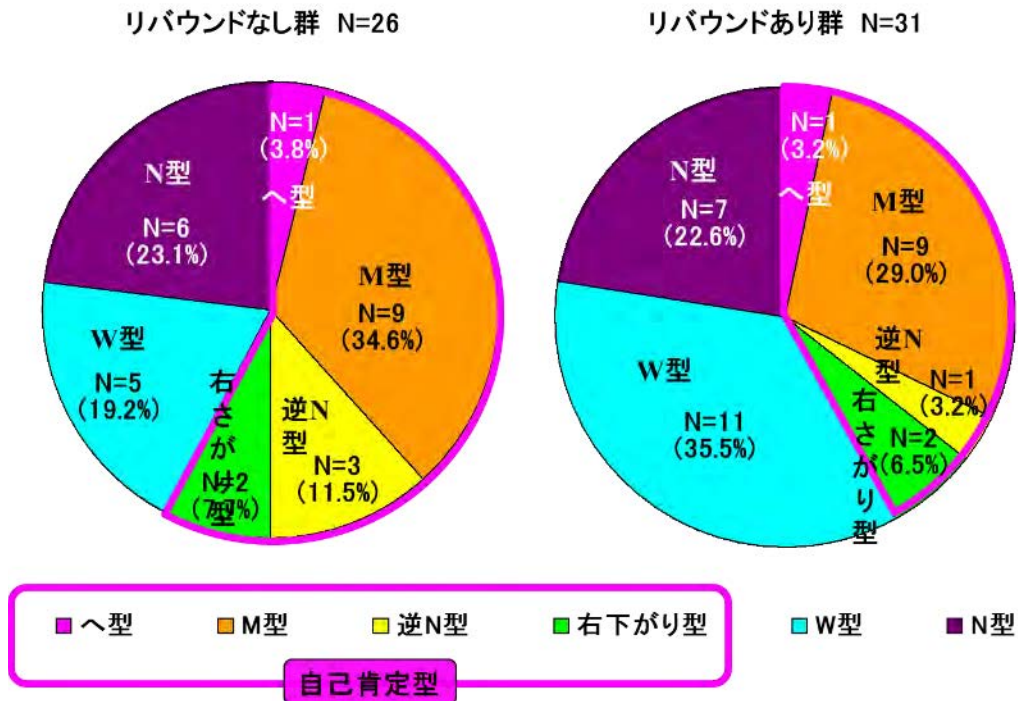


図 2 1 ・リバウンドの有無別のエゴグラム

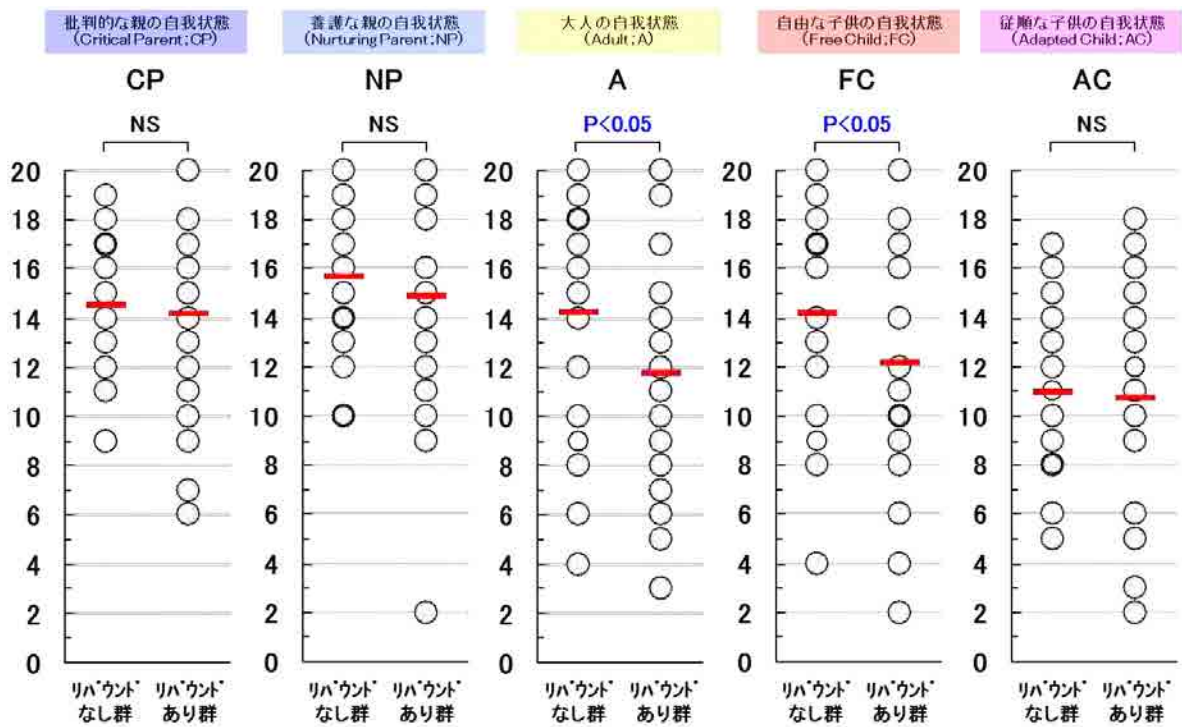
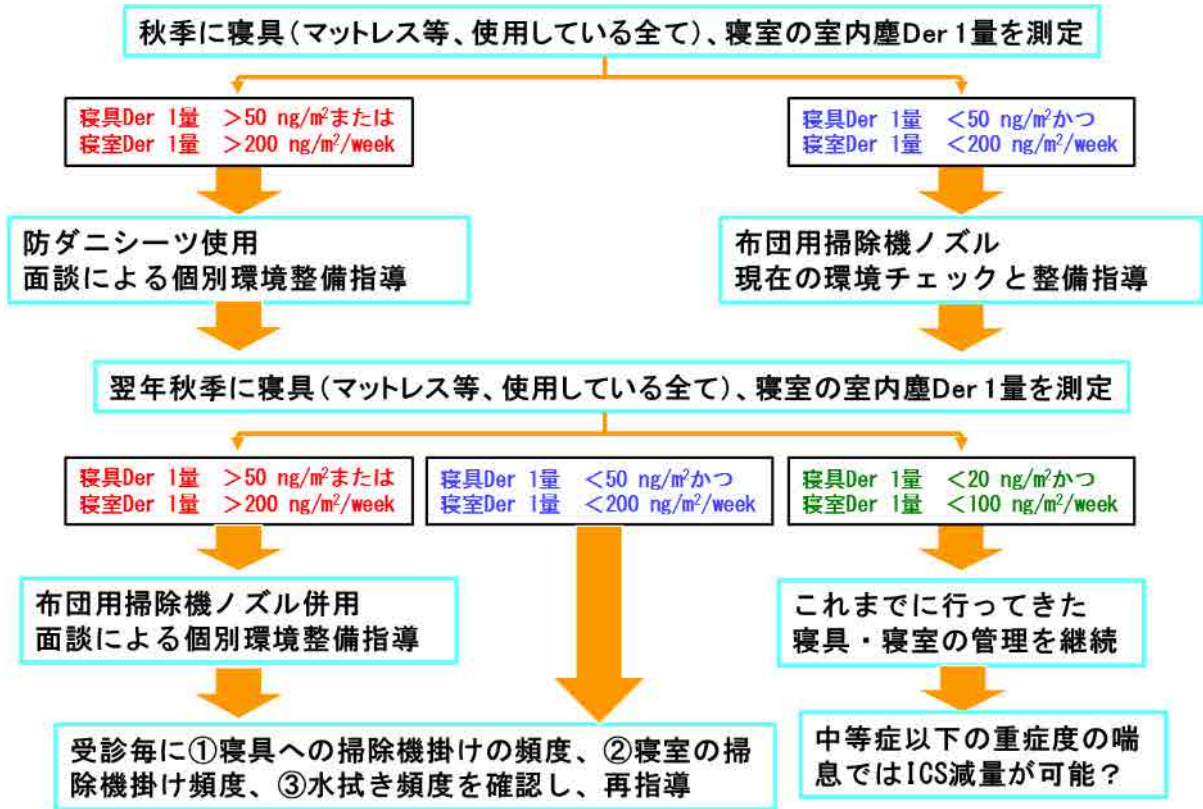


図 2 2 ・寝具・寝室の Der 1 量を減少させるための教育プログラム（手引き作成）



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）））  
総合分担研究報告書

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

ガイドラインに基づいた喘息コントロールを行っても 20～50%の患者はコントロールが不十分である。そこで、新たな喘息コントロール指標として呼気一酸化窒素（FeNO）の有用性が期待されている。まず我々は、①喘息コントロールテスト（ACT）と FeNO の cut off 値をそれぞれ 20 点、40ppb とし、対象を 4 群に分類して年間の増悪頻度を検討したところ、コントロール良好（ACT $\geq$ 20）の対象であっても FeNO 高値（ $\geq$ 40ppb）の対象では低値の対象と比べて増悪頻度が高かった。②喘息治療を終了または自己中断した対象における最終 FeNO 値は、再受診群の方が未受診群と比べて有意に高値であった。このことから、治療にて自覚症状が改善しても気道炎症が残存（FeNO 高値）している患者は将来的に喘息発作を起こす可能性が高いことが示唆された。続いて、③健常者および喘息患者に対して、FeNO 測定をピークフロー（PEF）測定のように在宅で 2 週間、朝・夕測定し、その日内変動および週内変動を検討した結果、健常者において PEF と同様 FeNO 値に若干の日内変動を認めることがわかった。加えて、コントロール不良喘息患者は安定期喘息患者と比べて日内・週内変動幅が有意に大きいことがわかった。最後に、④未治療喘息患者に対して治療前後の FeNO と PEF の日内変動を検討したところ、治療前と比べて治療後の FeNO 日内変動は小さい傾向にあった。以上の結果から、FeNO 連日測定による変動を見ることは、新たな喘息コントロール指標として有用である可能性が示唆された。

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、健常人と変らぬ日常生活を営めることである。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(Cazzoletti L, et al. JACI 2007)。よって、新たな喘息管理指標が望まれており、FeNO がその一指標として期待されている。最近では、ハンディーな小型 FeNO 測定器も開発され、FeNO をピークフロー（PEF）メーターのように自宅で測定することも可能となった。これまで我々は、FeNO を実測値よりも変化量で見たほうが喘息コントロール指標として有用である

ことを報告した(Saito J et al J Asthma 2013)。また、気道炎症の指標である FeNO と自覚症状の指標である ACT の変化量との相関が弱いことから、両者は喘息病態の異なる側面を見ている可能性があることもわかった。そこで、今回の研究では、①ACT に FeNO を追加して喘息コントロールを行う意義（研究 1）、②在宅 FeNO 測定における変化（日内・週内変動）を見ることの意義について検討した（研究 2）。

B. 研究方法

**研究 1-1:**喘息患者を対象に、ACT および FeNO の cutoff 値をそれぞれ 20 点、40ppb とし、4 群に分類した時の各群における増悪頻度について検討した。

**研究 1-2:**喘息患者を対象に、主治医判断によ

る治療終了もしくは自己中断直前の FeNO 値と再受診の関係について後ろ向きに検討した。

**研究 2-1**：健常対象者に在宅にて FeNO(NObreath)および PEF(PIKO)を2週間、食前に5回測定してもらい、再現性・信頼性の検討を行った。

**研究 2-2**：健常対象者において FeNO 値及び PEF 値に日内変動があるか否かについて検討した。

**研究 2-3**：喘息患者を対象に FeNO および PEF を自宅にて2週間、朝夕食前・服薬前に測定してもらい、日内変動および週内変動の有無と喘息コントロールの関係について検討した。

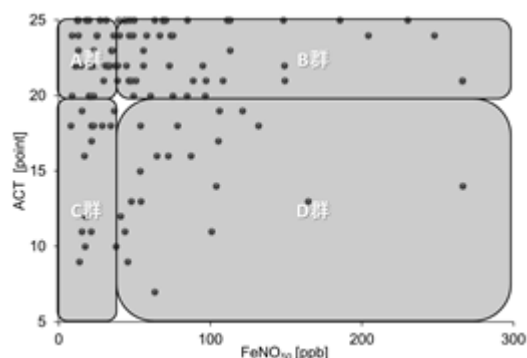
**研究 2-4**：未治療の喘息患者を対象に、治療前後における FeNO 及び PEF の日内変動の変化について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は本学倫理委員会において承認されており、被検者の同意を得て施行された。

### C. 研究結果

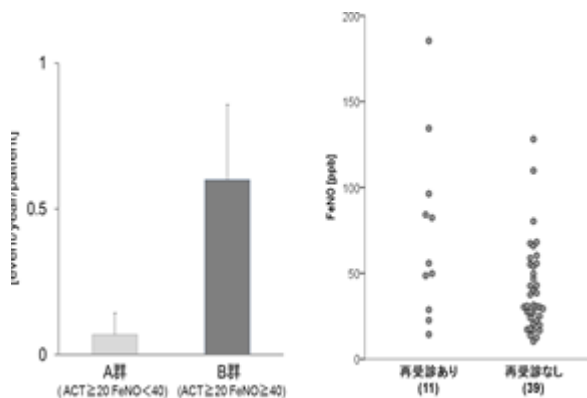
**研究 1-1**：喘息患者 88 人を対象に ACT および FeNO の cutoff 値をもとに4群に分類した (A群：27名、B群：35例、C群：12例、D群：14例) (図1)。



(図1) 喘息治療中の FeNO と ACT の分布

A群はD群と比較して増悪の有無及び1年間の増悪回数が有意に少なかった。A群とB群 (ACTでコントロール良好群) の比較では、B群の方が治療を考慮した喘息重症度が有意に重症であり、年間の増悪頻度も多い傾向にあった (A群：0.07回/年/人 vs B群：0.60回/年/人； $p=0.05$ ) (図2)。

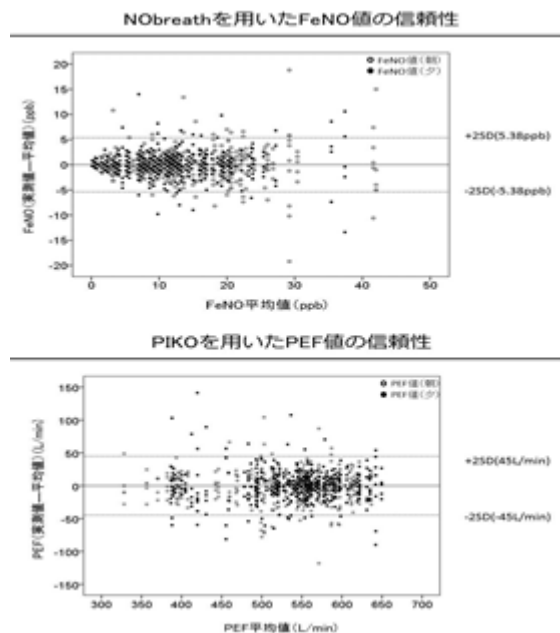
**研究 1-2**：対象喘息患者 50 名 (男性 24 名、女性 26 名、平均年齢：44.7 歳)。症状再燃による再受診患者は 11 名で、再受診までの期間は平均 8.6 か月であった。治療終了時の FeNO 値は再受診群において有意に高値であった (再受診群  $72.9 \pm 51.5$  ppb vs 非再受診群  $40.6 \pm 25.7$  ppb,  $p=0.03$ ) (図3)。



(図2) 増悪頻度の比較

(図3)再受診と FeNO 値の関係

**研究 2-1**：健常者 7 名に自宅で朝夕の FeNO、PEF 測定を 5 回ずつ行ってもらった。Bland-Altman の結果から、NObreath®・PIKO®ともに 5.1%の外れ値 ( $> \pm 2SD$ ) を呈したのみで、大きなばらつきなく測定可能であることがわかった (図4)。また、2週間の測定値の信頼性を Intraclass Correlation Coefficient (ICC) analysis を用いて行ったところ、FeNO 朝:0.91、FeNO 夕:0.96、PIKO 朝:0.94、PIKO 夕:0.97 であり、再現性の高い測定が可能であった。



(図4) FeNO 及び PEF の再現性・正確性

**研究 2-2**：健常者 16 名の検討では、朝の FeNO 値 ( $15.7 \pm 5.90$  ppb) は夕の FeNO 値 ( $12.7 \pm 5.72$  ppb) に比べて有意に高値であった ( $p=0.002$ )。同様に朝の PEF 値 ( $508 \pm 95.6$  L/min) は夕方方の PEF 値 ( $522 \pm 95.1$  L/min) に比べて有意に低値であった ( $p=0.002$ ) (図5)。

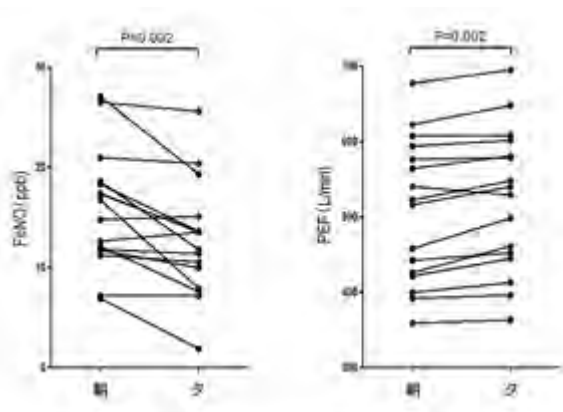
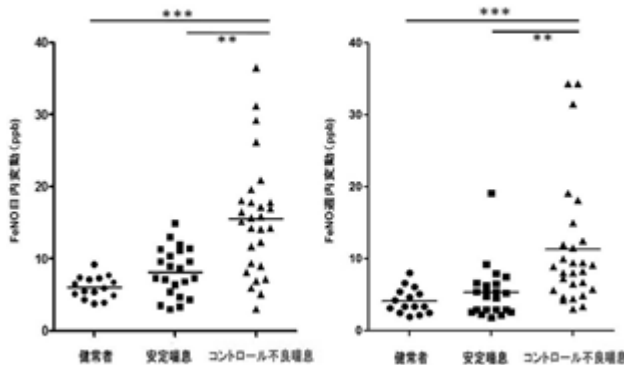


図 5) FeNO および PEF の日内変動

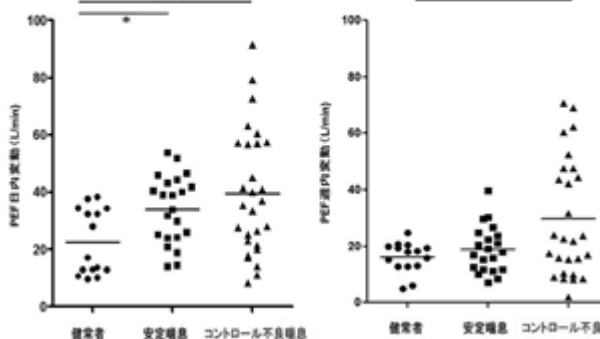
**研究 2-3:** コントロール不良喘息患者は安定喘息患者や健常者と比べて FeNO 日内・週内変動が有意に大きかった ( $p < 0.01$ ) (図 6)。しかし、PEF の日内・週内変動幅に関しては喘息コントロール状態によって有意差はなかった (図 7)。

喘息コントロール分類によるFeNOの日内・週内変動



(図 6) FeNO の日内・週内変動

喘息コントロール分類によるPEFの日内・週内変動



(図 7) PEF の日内・週内変動

**研究 2-4:** 喘息治療 (吸入ステロイド and/or  $\beta$  刺激薬) 後 2 週間の時点の FeNO 日内変動幅は治

療前と比べて小さくなる傾向にあった ( $p=0.05$ )。一方、PEF の日内変動幅は治療前後で差はなかった (図 8)。

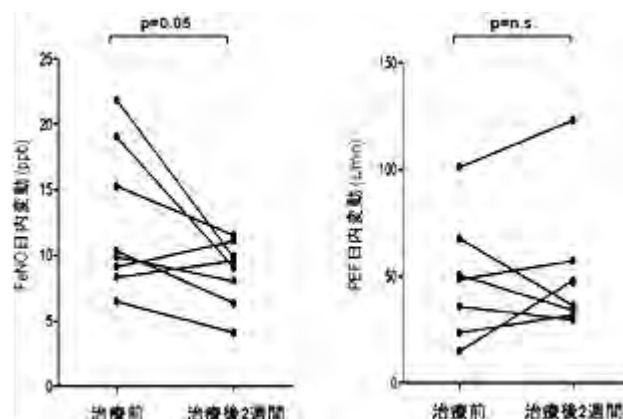


図 8) 治療介入前後の FeNO 及び PEF の日内変動

D. 考察

平成24年度の検討では、ACTによる喘息評価がよくても ( $ACT \geq 20$ ) FeNOが高値 ( $FeNO \geq 40$ ) だと過去1年間の喘息頻度が多いことがわかった。また、治療終了または自己中断直前のFeNO値が高いとその後の再受診率が高いことが判明した。これらの検討から、治療により自覚症状が改善しても気道炎症が残存している患者さんは、将来喘息発作を起こす可能性が高いことが示唆された。

平成25~26年の検討では、従来のFeNO実測値を用いた喘息コントロール研究から視点をかえ、FeNOの日内変動と週内変動が喘息コントロールに与える影響について検討した。まず、再現性の検討結果から、携帯型FeNO測定器のNObreath®および携帯型PEF測定器のPIKO®は、自宅で大きなばらつきなく、患者自ら測定が可能であることが検証された。また、これまで健常者におけるPEFの日内変動は知られていたが、健常者のFeNO値にも日内変動がある可能性が示唆された点は新規性に富んでいる。今後、健常者のFeNO日内変動が生じるメカニズムについては更なる検討が必要であると考えられる。次に、喘息患者における日内・週内変動の検討では、コントロール不良喘息患者は安定喘息患者と比べてFeNO日内・週内変動幅が有意に大きかった。このことは、FeNO連日測定が新たな喘息コントロール指標として有用である可能性を示唆している。本邦におけるFeNO測

定は平成25年6月に保険適応となったが、機器自体はまだ高価である。よって、現状に当てはめると、本研究のように病院が数台の機器を保有し、レンタルにて2週間程度FeNO測定を行ってもらうことでコントロール状態が把握できれば、今後の喘息診療に大きなプラスになると考えられた。そこで、最終年度では、喘息治療介入前後におけるFeNO日内変動について検討した。症例数が少なく傾向のみであったが、治療前と比べて治療後のFeNO日内変動幅は小さくなった ( $p=0.05$ )。今後症例数を増やして検討していく必要があると考える。

(評価)

### 1) 達成度について

今回の研究に対する目的はおおむね達成された。在宅測定による FeNO 日内変動を用いた喘息管理の有用性について明らかにすることができたことは新規性に富んでいると考える。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の研究では、FeNO の変化 (日内変動・週内変動) が FeNO 実測値よりも喘息コントロールの指標として有用であることを初めて証明できた。FeNO 測定は平成 25 年 6 月に保険適応となり、日常診療において広く利用されるようになってきた。今後、在宅にて PEF のように自己管理ができる指標としての有用性が期待される。

今後、本研究結果は、国内・国際学会にて発表し、論文投稿を行う予定である。

### 3) 今後の展望について

今回の研究から、在宅自己管理の一指標として FeNO 測定が利用可能であることがわかった。今後、FeNO 日内変動の Cutoff 値を求め、それをもとに治療のステップアップまたはステップダウンを行うことで、より良好な喘息コントロールが得られるかどうかを前向きに検証することが必要と考える。

また、健常者および喘息患者を対象に FeNO 日内変動のメカニズムについても検証していくことが必要であると考えられる。

### 4) 研究内容の効率性について

当科では据置型 FeNO 測定器 1 台および携帯型 FeNO 測定器 7 台、電子 PEF 測定器 10 台を所有している。よって、外来受診時の FeNO 測

定および在宅での 2 週間の FeNO および PEF 測定は比較的効率よく可能であった。また、その他の呼吸機能検査、ACT などの問診票は日常診療範囲内で行っており、経済的かつ効率よく本研究が遂行できた。なお、今回行われた研究 2 はすべて前向きの臨床研究であり、レベルの高いエビデンスが得られたと考えている。

唯一の問題点として FeNO 測定器のキャリブレーションおよびセンサー交換に費用がかかる点が挙げられる。今後、より安価な携帯型 FeNO 測定器が開発され、在宅における FeNO 測定の保険適応が認められることを期待したい。

## E. 結論

在宅 FeNO 測定および PEF 測定による日内・週内変動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。今後、従来法 (症状と PEF) と FeNO 法 (症状 + FeNO 日内変動) を用いた無作為化 2 重盲検比較試験を行うことで、在宅 FeNO 測定の有用性を更に検証していきたい。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Munakata M. Exhaled nitric oxide (FeNO) as a non-invasive marker of airway inflammation. *Allergol Int.* 2012; 61(3): 365-372
- 2) Fukuhara A, Sato S, Uematsu M, Misa K, Nikaido T, Inokoshi Y, Fukuhara N, Wang X, Kanazawa K, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Impacts of the 3/11 disaster in fukushima on asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(12): 1309-1310
- 3) Saito J, Sato S, Fukuhara A, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, Fukuhara N, Saito K, Ishii T, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Association of Asthma Education with Asthma Control Evaluated by Asthma Control Test, FEV(1), and Fractional Exhaled Nitric Oxide. *J Asthma* 2013; 50(1): 97-102

- 4) Saito J, Zhang Q, Hui C, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar PK, Chung KF. Sputum hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) as novel biomarker of obstructive neutrophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 232-234
- 5) Ogata H, Yatabe M, Misaka S, Shikama Y, Sato S, Munakata M, Kimura J. Effect of oral L-arginine administration on exhaled nitric oxide (NO) concentration in healthy volunteers. *Fukushima J Med Sci* 2013; 59: 43-48
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 佐藤俊, 棟方充. 炎症病態の診療上の意義とその評価. *Medical Practice.* 2012 ; 29(4) : 591-594
- 10) 佐藤俊, 棟方充. NO など客観的指標を用いた吸入ステロイド療法のモニタリング. *喘息.* 2012 ; 25(2) : 50-55
- 11) 佐藤俊, 斎藤純平, 棟方充. FeNO の診断・治療評価における有用性. *喘息* 2013; 26: 26-31
- 1) Saito J, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar P, Chung KF. Domiciliary diurnal variation of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to monitor asthma control. Annual Congress of European Respiratory Society, Barcelona, Spain, 2013.
- 2) Saito J, Zhang Q, Hui C, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar PK, Munakata M, Chung KF. Endogenous hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) in serum and sputum as novel biomarker of asthma. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Yokohama, Japan, 2013.
- 3) 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.
- 4) Uematsu M, Saito J, Suzuki Y, Fukuhara A, Sato S, Misa K, Nikaido T, Fukuhara N, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Concomitant use of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and asthma control test (ACT) as markers for predicting asthma exacerbation. Annual Congress of European Respiratory Society, Munich, Germany, 2014.
- 5) 棟方充. 気管支喘息の診断と治療. 第 47 回日本内科学会四国支部生涯教育講演会 : 松山. 2012.12.2 : 高松
- 6) 棟方充. 喘息研究 22 年間の歩み. 第 22 回北海道喘息研究会. 2012.10.30 : 札幌
- 7) 棟方充. 成人喘息に残された課題 : 成人喘息の発症機序. 第 32 回六甲カンファレンス. 2012.7.28 : 京都
- 8) 佐藤俊, 王新涛, 福原敦朗, 斎藤純平, 植松学, 美佐健一, 二階堂雄文, 福原奈緒子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. iNOS 遺伝子多

## 2.学会発表

型が気管支喘息患者の呼気 NO に及ぼす影響(続報). 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会. 2012.4.22 : 神戸

- 9) 佐藤俊, 福原敦朗, 植松学, 斎藤純平, 美佐健一, 二階堂雄文, 福原奈緒子, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 喘息治療終了時における呼気 NO は症状再燃を予測するか? 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11.30 : 大阪
- 10) 福原敦朗, 佐藤俊, 王新濤, 植松学, 美佐健一, 二階堂雄文, 福原奈緒子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 喘息患者における iNOS プロモーター領域での SNP による比較検討. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2012.5.13 : 大阪
- 11) 植松学, 佐藤俊, 福原敦朗, 斎藤純平, 美佐健一, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 福原奈緒子, 王新濤, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 喘息コントロールにおける呼気 NO の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会. 2012.4.22 : 神戸
- 12) 斎藤純平, Chung KF, 棟方充. 喀痰硫化水素 (Hydrogen sulfide ; H<sub>2</sub>S) は閉塞性好中球性気管支喘息の新たな指標となる. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜, 2013.5.
- 13) 植松学, 佐藤俊, 福原敦朗, 斎藤純平, 美佐健一, 二階堂雄文, 福原奈緒子, 王新濤, 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. 気管支喘息コントロールにおいて呼気 NO と ACT を併用する意義の検討. 第 53 回日本呼吸器学会. 東京, 2013.4.
- 14) 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 21 回臨床喘息研究会. 三重, 2013.10.

- 15) 鈴木康仁, 佐藤俊, 斎藤純平, 福原敦朗, 植松学, 美佐健一, 二階堂雄文, 福原奈緒子, 王新濤, 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. 診断時の呼気 NO と喘息患者の治療予後の検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2013.11.
- 16) 斎藤純平, Mackay A, Wedzicha J 棟方充, Chung K. 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.
- 17) 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, 王新濤, 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.
- 18) 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.

#### 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）））  
総合分担研究報告書

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

人口の高齢化を反映して高齢喘息患者数が増加傾向にあり、高齢者喘息対策は非常に重要なテーマである。高齢者喘息の特徴を検討すると、治療下においても若年者と比較してFEV1年間低下量は増加する。また、高齢喘息患者は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一方、吸入手技が出来ていないことが多く、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。日常臨床において、高齢者喘息のコントロールを良好に維持し、QOLを高めるためには、注意深く個々の患者における服薬アドヒアランスの障壁を探り、吸入手技をチェックすることが必要である。

A. 研究目的

昨今の吸入ステロイド薬の普及により、喘息の治療・管理は飛躍的に改善した。それに伴い、年間喘息死数は1995年の7253名をピークに、2011年には、2060名にまで減少した。しかしながら、喘息死の約90%は高齢者で占められており、人口の高齢化を反映して、高齢喘息患者数が増加傾向にある現状を踏まえると、高齢者喘息対策は医療者にとって非常に重要なテーマであると考えられる。

よって我々は、本事業における分担研究として、高齢者喘息の病態解明と治療・管理法の確立に関する検討を行うこととした。病態解明研究の一つとしては、高齢喘息患者の呼吸機能低下に関する検討を行い、治療・管理法の確立に関しては、服薬アドヒアランスや喘息コントロールに影響する因子について、特に抑うつや認知機能との関連性の検討を行うとともに、吸入手技と身体活動性も検討することで、高齢者喘息の特徴を浮き彫りにして、高齢者喘息対策の向上に結び付けることを目的とした。

B. 研究方法

平成24年度：近畿大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科通院中の喘息患者で毎年1回定期的に4年以上スパイロメトリーや気

道可逆性試験、呼気一酸化窒素（FeNO）濃度測定を行っている症例を対象に、後ろ向きに検討した。

平成25年度：近畿大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科通院中である65歳以上の喘息患者を対象とした。呼吸機能検査として、スパイロメトリー、気道可逆性、強制オシレーション法（インパルスオシレーションシステム：IOS）を施行した。SDS、やる気スコア、長谷川式簡易知能評価（Mini-mental State Examination：MMSEハイブリッド版）などで抑うつや認知機能の評価を行った。ACT（喘息コントロールテスト）で喘息のコントロール状況を把握し、FeNOで気道炎症を評価した。服薬アドヒアランスはASK-20（Adherence Starts with Knowledge）にて判定した。

平成26年度：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（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情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行った。研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表は外部に漏れないよう厳重に保管した。

### C. 研究結果

平成24年度：患者背景は、総数189例、男女：95/94、平均年齢：61.5±14.6歳、罹患年数：21.1±14.6年、喘息重症度：軽症113例(59.8%)、中等症51例(27.0%)、重症25例(13.2%)であった(表1)。

表1：平成24年度研究対象患者背景

総数 (n)	Flow limitation (n)
189	
性別 男/女 (n)	軽症：FEV <sub>1</sub> ≥ 80%
95/94	113 (59.8%)
年齢 (歳)	中等症：60% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%
61.5±14.6	51 (27.0%)
観察年数 (年)	重症：FEV <sub>1</sub> < 60%
6.2±1.1	25 (13.2%)
喫煙状況 (n)	吸入ステロイド投与量 (HFA-BDP換算)
Current/Ever/Never	434±233 μg/日
34/45/110	アレルギー性鼻炎 (n)
110 (58.2%)	軽症 377±214 μg/日
罹患年数 (年)	中等症：492±227 μg/日
21.1±14.0	重症：676±279 μg/日
% pred FEV <sub>1</sub> (%)	ロイコトリエン拮抗薬投与 (n)
83.5±21.1	あり 123 (65.1%)
FEV <sub>1</sub> % (%)	長時間作用性β <sub>2</sub> 刺激薬投与 (n)
63.9±13.0	あり 87 (46.0%)
Vdot50/Vdot25	テオフィリン薬投与 (n)
4.2±1.6	あり 55 (29.1%)
気道可逆性 (%)	プレドニゾロン投与 (n)
7.9±8.1	あり 6 (3.2%)
FeNO (ppb)	
48.2±37.1	

FEV<sub>1</sub>年間低下量は、男性40.8±57.8ml、女性34.4±41.7mlと、特に性別での有意差は認められなかった(図1)。標準低下量は日本呼吸器学会の日本人正常予測式より算出した。年齢、罹患年数、%FEV<sub>1</sub>、気道可逆性などとFEV<sub>1</sub>年間低下量は有意な相関関係を呈した。

FEV<sub>1</sub>年間低下量に及ぼす喫煙状況の違いは

認められなかった(表2)。

図1：FEV<sub>1</sub>年間低下量(性別)

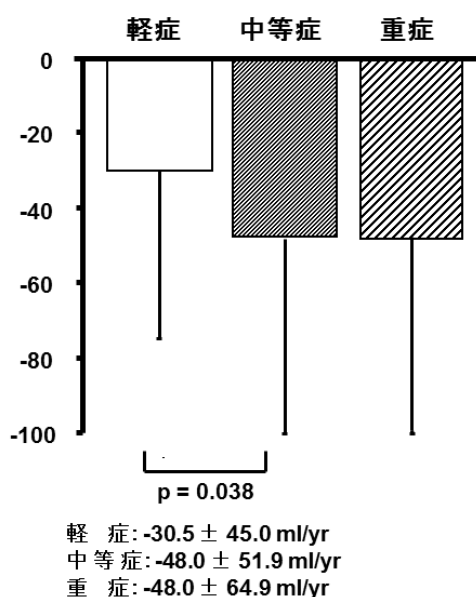


表2：FEV<sub>1</sub>年間低下と各因子の相関

	相関係数	p
年齢	0.160	0.027
罹患年数	0.171	0.019
FeNO	0.132	0.091
%FEV <sub>1</sub>	0.167	0.022
FEV <sub>1</sub> %	0.001	0.999
V50/V25	0.103	0.158
気道可逆性	0.328	< 0.001

FEV<sub>1</sub>年間低下量をヒストグラムに表すと、70ml以下(急速進行型)もしくは30ml以上(通常型)をピークとする二峰性分布を呈した(図なし)。各々の平均年齢は、通常型で62.9±13.5歳、急速進行型で57.7±16.3歳と有意差を認めた。さらに、急速進行型に寄与する因子を解析したところ、%FEV<sub>1</sub>(<80%)、気道可逆性(≥10%)、FeNO(≥50ppb)の3因子が有意に寄与していたが、年齢因子(60歳以下)は有意に寄与していなかった。

平成25年度：表3に、対象患者背景をまとめる。

表 3 : 平成 25 年度対象患者背景

症 例 数	107 (例)
性 別	男:女 = 47:60 (例)
平 均 年 齢	73.9±6.0 (歳)
平 均 罹 病 期 間	15.4 (年)
喫 煙 歴	現喫煙:6 過去喫煙:38 無:63 (例)
合 併 症 ※重複有	アレルギー性鼻炎:32 アレルギー性結膜炎:7 慢性副鼻腔炎:32 高血圧:56 狭心症:7 糖尿病:25 脂質異常症:32 高尿酸血症:10 (例)
治 療 ス テ ッ プ	1:5例、2:39例、3:46例、4:18例

ASK-20 と認知症関連スコアとの間には有意な相関関係を認めなかった(表 4 相関係数)。また、ACT と認知症関連スコアとの間にも有意な相関関係を認めなかった(表 5 相関係数)。

表 4 : ASK-20 と認知症関連スコアとの相関

	合計点	ライフスタイル	意識	他人からのサポート	医療関係者との話し合い	服薬	治療に対する行動
HDSR	-0.127	-0.053	0.087	0.116	-0.181	-0.153	-0.116
MMSE	-0.020	0.026	0.081	0.167	-0.148	-0.151	0.069

表 5 : ACT と認知症関連スコアとの相関

	ACT
HDSR	0.104
MMSE	0.065

一方、ASK-20 と SDS・やる気スコアとの間にある程度の相関を認めた(\*:  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.005$ ) (表 6 相関係数)。ACT と SDS との間に、ある程度の相関が認められた(表 7 相関係数)。

表 6 : ACT と SDS・やる気スコアとの相関

	合計点	ライフスタイル	意識	他人からのサポート	医療関係者との話し合い	服薬	治療に対する行動
SDS	0.350**	0.273**	0.288**	-0.078	0.251*	0.230*	0.078
やる気スコア	0.315**	0.216*	0.141	0.035	0.168	0.237*	0.178

表 7 : ACT と SDS・やる気スコアとの相関

	ACT
SDS	-0.224*
やる気スコア	-0.154

さらに、SDS・やる気スコアと呼吸機能検査、IOS などの生理機能検査との相関を検討したところ、FeNO、R5 (全気道抵抗)、R20 (中枢気道成分) との間である程度の相関が認められた(表 8 相関係数)。

表 8 : ASK-20 と ACT との相関

	SDS	やる気スコア
%FEV <sub>1</sub>	0.025	-0.075
Vdot50/Vdot25	0.148	0.113
可逆性	0.083	0.135
FeNO	-0.103	-0.218*
R <sub>5</sub>	0.227*	0.211*
R <sub>20</sub>	0.213*	0.261*
R <sub>5</sub> -R <sub>20</sub>	0.182	0.114
X <sub>5</sub>	-0.096	-0.013
Fres	0.120	0.110

抑うつや認知機能が喘息コントロールと服薬アドヒアランスに対する影響を多変量解析したところ、ASK-20 に影響するのは SDS、ACT に影響するのは X<sub>5</sub> (IOS の指標で、末梢の弾性抵抗を表すと SDS であった(表 9、10))。

表 9 : 服薬アドヒアランス (ASK-20) を被説明変数とする重回帰分析

説明変数	β	r
SDS	0.290	0.290*

表 10 : 喘息コントロール(ACT)を被説明変数とする重回帰分析

説明変数	β	r
X <sub>5</sub>	0.326	0.326**
SDS	-0.278	-0.221*

平成 26 年度：表 11 に対象の背景を示す。

表 11：平成 25 年度対象患者背景

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

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 3、4)。喘息とはどういう疾患かはあまり分からず、使用している吸入薬名や薬効もほとんど知らないが、用法用量は覚えており、定期的に必要な性は理解していることが見受けられた。

図 3 疾患・薬剤に関する認識度 (DPI 42例)

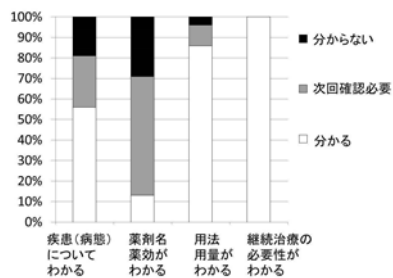
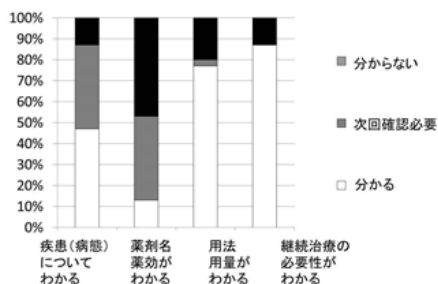


図 4 疾患・薬剤に関する認識度 (pMDI 32例)



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、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、振らなくてもよいものがあるためと考えられた(キューバル®、オルベスコ®)(図 5、6)。

図 5 吸入手技の確認 DPI 42例

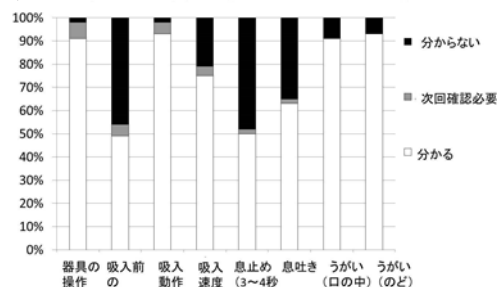
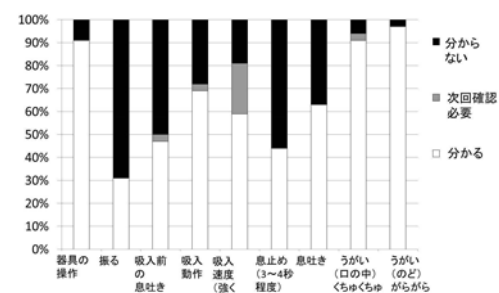
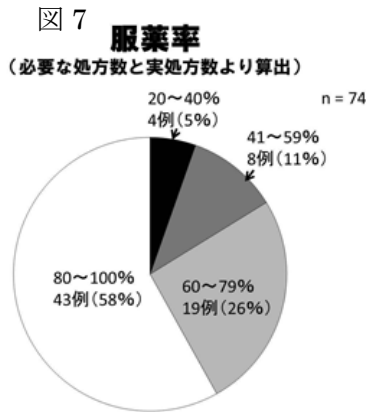


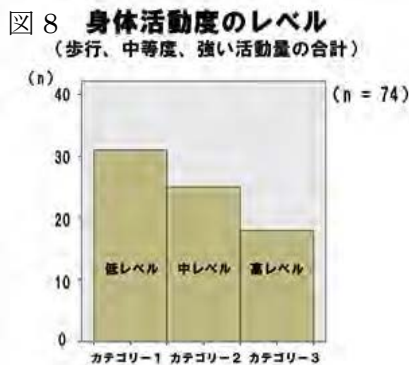
図 6 吸入手技の確認 pMDI 32例



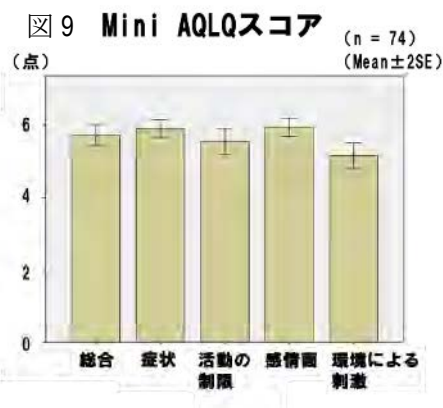
服薬率は、20~40%:5%、41~59%:11%、60~79%:26%、80~100%:58%と、約半数の患者が 80%以上であった(図 7)。



身体活動度レベルは、カテゴリ1（低レベル）：42%、カテゴリ2（中レベル）：34%、カテゴリ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8）。



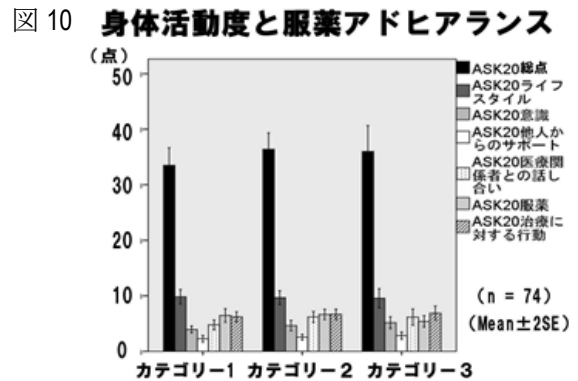
Mini AQLQ は、総合：5.7、症状：5.9、活動の制限：5.6、感情面：5.9、環境による刺激：5.2であった（図9）



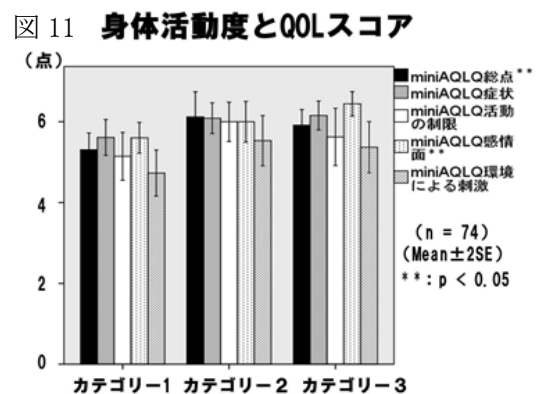
身体活動度レベルと吸入手技（吸入手技すべてのチェック項目の出来不出来を点数化）との関連性を検討すると、DPI 製剤使用者およびpMDI 製剤使用者ともに、それらの間に有意

な関連性は認められなかった。

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、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10）。



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11）。



#### D. 考察

##### 平成 24 年度：

喘息患者では、治療下においても加齢に伴ってFEV1年間低下量は増加することが分かった。

また、気道可逆性が残存し、FeNO が高値の患者は気道炎症が残存し、FEV1 年間低下量が 70 ml 下（急速進行型）となることが考えられた。日常临床上、このような症例には十分注意する必要がある。

##### 平成 25 年度：

抑うつ状態が高齢者喘息の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。服薬アドヒアランスの指標として今回用いた ASK-20 と ACT の間には、「服薬」において負の相関を認め、“1日複数回の服薬”、“吸入薬が使用しづらい”という服薬アドヒアランスの障壁が喘息コントロールに影響する可能性が示唆された。しかしながら、喘息患者において服薬アドヒアランスの評価には実際の服薬率や吸入手技を確認する必要があり、ASK20 による評価だけでは限界があると考えられる。

#### 平成 26 年度：

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：スプイサー付きの 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、貼付薬を選択せざるを得ないことも考えられる。

26 年度の研究では、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かどうか、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。

身体活動度と喘息 QOL との間には関連性が認められ、身体活動度が高いほど、喘息 QOL が良好であることが分かった。喘息治療ステップと喘息 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。

服薬アドヒアランスと吸入手技・服薬率との相関関係も検討したが、有意な関連性は認められなかった。よって、日常の臨床では、個々の高齢喘息患者における服薬アドヒアランス、吸入手技、服薬率を観察しながらコントロールを良好に保つ必要がある。

#### E. 結論

高齢者喘息では、治療下においても若年者と比較して FEV1 年間低下量は増加する。また、高齢喘息患者は、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一方、吸入手技が出来ていないことが多い。また、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。日常臨床において、高齢者喘息のコントロールを良好に維持し、QOL を高めるためには、注意深く個々の患者における服薬アドヒアランスの障壁を探り、吸入手技をチェックすることが必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 東田有智. 喘息患者のステロイド薬療法とコントロール評価. 日本医事新報 2012; 4589 : 56-57
- 2) 岩永賢司, 東田有智: 喘息と末梢気道病変. 日本胸部臨床 2012; 71: 51-55

- 3)東田有智、東本有司. 喘息を合併した COPD の治療. 臨床と研究 2012; 89: 1061-1065
- 4)Iwanaga T, Tohda Y, Sano H, et al. Age-related changes in airway resistance using an impulse oscillation system in patients with asthma. Acta Med Kinki Univ 2012; 37:71-76
- 5)Iwanaga T, Tohda Y. Bronchial asthma: progress in diagnosis and treatments. Topics: I. Basic knowledge; 3. Asthma in the elderly. Nihon Naika Gakkai zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine 2013; 102: 1343-1351
- 6)岩永賢司、東田有智. 末梢気道病変を意識した吸入ステロイド療法. 喘息 2012; 25: 164-169
- 7)岩永賢司、東田有智. チオトロピウムの今後の展望. 吸入療法 2013; 5: 50-58
- 8)富森洋子、岩永賢司、谷内麻寿美、東田有智. 吸入指導における病棟看護師の役割 吸入療法 2013; 5: 100-103
- 9)岩永賢司、東田有智. 喘息と COPD の合併アレルギーの臨床 2013;33: 624-628
- 10)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
- 11)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
- 12)岩永賢司、東田有智.高年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)東田有智. 高齢者喘息の問題点：第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 教育講演. 2012. 神戸
- 2)佐野博幸、東田有智.喘息の難治化要因とその対策：加齢と GERD の影響：第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム. 2012. 神戸
- 3)岩永賢司、東田有智.喘息の病態に与える鼻副鼻腔炎の影響：第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 ミニシンポジウム. 2012. 大阪
- 4)佐野博幸、東田有智.重症気管支喘息の病態解明と治療戦略：難治化への加齢の影響と対策：第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 イブニングシンポジウム. 2012. 大阪
- 5)Iwanaga T、Tohda Y. Adherence to medication in patients with asthma, in Japan：第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 国際シンポジウム. 2012. 大阪
- 6)東田有智、久米裕昭. 気道炎症から見た喘息と COPD の接点：第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム. 2012. 大阪
- 7)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
- 8)Sho Saeki、Takashi Iwanaga. Influence on medication adherence and disease control in elderly patients with asthma. 第 24 回国際喘息学会日本・北アジア部会 2014 年：名古屋
- 9)Takashi Iwanaga、Hiroyuki Sano、Yuji Tohda Age-related changes in airway resistance and reactance using an impulse oscillation system in patients with asthma. APSR 2013 in Yokohama.
- 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）））  
総合分担研究報告書

クラスター解析を用いた喘息病態の多様性の解明に向けた研究

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

喘息は発症年齢の違いやアトピーの有無、呼吸機能、さらには治療に対する反応性の違いなどによって極めて多様な臨床像を呈する。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、特に吸入ステロイドを含む既存の薬剤では十分なコントロールを得ることが困難な難治性喘息においては極めて重要な課題である。今回、我々は IgE 反応性を指標にクラスター解析を用いることで臨床的に特徴的な 4 つの喘息フェノタイプを同定した。総 IgE 高値、ダニなどの室内アレルゲンへの強い感作を特徴とする喘息群が存在し、喘息の重症化と関連する可能性がある。一方、アレルゲン感作の関与が少ない成人喘息の発症と機能的な TSLP 遺伝子多型との間に有意な関連が認められ、喫煙を介した TSLP の発現亢進が特定の喘息病態に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。また強制オシレーション法 (FOT) によって得られた呼吸抵抗 (Rrs) と呼吸リアクタンス (Xrs) を用いたクラスター解析では、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考えられた。

A. 研究目的

喘息は発症年齢の違いやアトピーの有無、呼吸機能、さらには治療に対する反応性の違いなどによって極めて多様な臨床像を呈する。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、特に吸入ステロイドを含む既存の薬剤では十分なコントロールを得ることが困難な難治性喘息においては極めて重要な課題である。

吸入抗原感作は喘息病態の重要な要素の一つである。我々はこれまでに外来刺激に対する自然免疫センサーであり、向アレルギー性の作用を有する thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の遺伝子多型が喘息発症と関連すること、さらには喫煙の影響を受けながら、吸入アレルゲンに対する感作パターンと関連することを報告した。本研究では、吸入アレルゲンに対する感作パターンに基づいた喘息のフェノタイプ分類 (アトピー分類) を行い、

その臨床的特徴を明らかにすること、さらに各フェノタイプと TSLP 遺伝子との関連を喫煙の有無によって層別化し検討することである。一方、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 の指標を用いた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た。

B. 研究方法

茨城県および上土幌町在住の成人喘息患者 (N=294)、非喘息健常者 (N=1571) を対象に問診、血清総 IgE、multiple antigen simultaneous test (MAST) -26® および呼吸



機能測定を行い、茨城地区(N=1651)、上士幌地区(N=214)でこれらの因子を用いてクラスター解析(k-means法)を行い、アトピーを4群(A群:ダニ・動物抗原感作群、B群:イネ科・樹木など多重抗原感作群、C群:スギ抗原のみ感作群、D群:非感作群)に分類した。次に、これらの感作パターンによって分類された喘息の臨床的表現型について比較検討した。さらに、TSLPの転写活性の亢進と関連し、既に喘息発症との強い関連が報告されている機能的な一塩基多型(rs3806933、rs2289276)における遺伝子型を決定し、非喘息健康人1565名を対照として多項ロジスティック解析を行った。

また、筑波大学附属病院通院中の喘息患者72名を対象に、FOT(モストグラフ)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。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトの遺伝子解析を主要課題として実施された。資料の提供者、その家族と血縁者、その他関係者の人権及び利益保護のために、三省合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、説明書と同意書を作成した。筑波大学及び北海道大学の「医の倫理委員会」に審査を申請し、承認された。

## C. 研究結果

**感作パターンによる喘息のクラスター分類:**  
喘息A群はダニに強く感作され(lumicount中央値99.9)、年齢中央値が41歳と若年で血清logIgE値が $2.62 \pm 0.55$  IU/mlと高く、陽性吸入抗原数は $5.05 \pm 2.43$ と比較的多く認められた。アレルギー性鼻炎の罹患率は50.6%であった。喘息B群は、オオアワガエリに強く感作され(lumicount中央値80.2)、上士幌地区ではヨモギなどの屋外草木抗原にも幅広く感作され、陽性抗原数は $6.36 \pm 2.92$ と最も多く認められた。アレルギー性鼻炎の合併も78.6%と多かった。喘息C群はスギ花粉のみに強く感作された群で(lumicount中

央値63.6)、アレルギー性鼻炎を高率(81.8%)に合併しているが、陽性吸入抗原数は $2.72 \pm 2.76$ と喘息B群より少なかった。また男性の割合が36.4%と少なかった。喘息D群は年齢中央値が57歳と最も高く、陽性吸入抗原数は $0.96 \pm 1.39$ と少ない。また血清logIgE値が $1.90 \pm 0.59$  IU/mlと低値で、アレルギー性鼻炎の罹患率も25.3%と低かった。呼吸機能に関しては、%FEV1値は、喘息A群とC群、喘息A群とD群との比較で、いずれも喘息A群が有意に低値であった(P=0.0417, P=0.0007)。遺伝的な検討では、非喫煙者ではいずれの喘息フェノタイプも、TSLP rs2289276、rs3806933との関連は認められなかった。一方、喫煙者では低IgE反応で特徴づけられる喘息D群において、rs2289276ではOR 2.11 [95%CI 1.36-3.30; P=0.001]、rs3806933ではOR 2.11 [1.34-3.33; P=0.001]といずれのSNPにおいてもTSLP高発現と関連する対立遺伝子が有意に高頻度で認められた。

## 呼吸メカニクスによる喘息のクラスター分類:

FOTを施行した喘息患者全体(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とより強く関連した。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A群においても1秒率低下、重症度が重い、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

喘息患者を対象とし、IgE反応性の違い（MAST-26のlumicount値および血清総IgE値）によって喘息を対象としたクラスター解析を行い、年齢、性別、喫煙状況、アレルギー性鼻炎の有無、抗原感作数、血清IgE値、呼吸機能についてのデータを比較し、アレルギー感作パターンに基づいた、臨床的に特徴的な4つの喘息フェノタイプの存在を明らかにした。また、喫煙者においてTSLP遺伝子とIgE反応性が最も弱い喘息D群との間に統計学的に有意な関連が認められた。本研究の結果は、少なくともIgE反応性の弱い成人喘息においては、喫煙による気道からのTSLP産生誘導がその発症のリスクにつながっている可能性が示唆された。

また、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してい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

アトピー分類によって臨床的に特徴的な4つの喘息フェノタイプが同定された。総IgE高値、ダニなどの室内アレルギーへの強い感作を特徴とする喘息フェノタイプが存在し、喘息の重症化と関連する可能性がある。一方、アレルギー感作の関与が少ない成人喘息の発症には、喫煙を介したTSLPの発現亢進が重

要な役割を果たしている可能性がある。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 lymphopoietin (TSLP) 遺伝子と喫煙の役割—.アレルギー 2014; 63(1): 33-44
- 3)檜澤伸之. [気管支喘息:診断と治療の進歩] 病因と病態 喘息関連遺伝子. 日本内科学会雑誌 2013; 102(6):1365-1369
- 4)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
- 5)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
- 6) 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
  - 7) 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
  - 8) Taniguchi N, Konno S, Hattori T, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Shijubo N, Huang SK, Hizawa N, Nishimura M. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111(5): 376-381
  - 9) Hizawa N. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacogenomics* 2013; 14(10):1215-25
  - 10) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin (TSLP) genotype. *Allergol Int* 2013; 62(1):123-30
  - 11) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. Asthma phenotypes in Japanese adults - their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes. *Allergol Int* 2013; 62(1):113-21
  - 12) Ano S, Morishima Y, Ishii Y, Yoh K, Yageta Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, Takahashi S, Hizawa N. Transcription factors GATA-3 and ROR $\gamma$ t are important for determining the phenotype of allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol* 2013; 190(3): 1056-65
  - 13) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy* 2013; 68(1): 92-100
  - 14) Morishima Y, Ano S, Ishii Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, Hizawa N: Th17-associated cytokines as a therapeutic target for steroid-insensitive asthma. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 609395
  - 15) Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 65-78
  - 16) Teramoto S, Hida N, Ishikawa H, Hizawa N: Inverse U shape of the trachea during an asthma attack. *Intern Med* 2013; 52(19): 2289-90
  - 17) Ano S, Morishima Y, Ishii Y, Kawaguchi M, Matsuno Y, Hizawa N: Defecation-related asthma. *Intern Med* 2013; 52(6): 685-7
  - 18) Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T,

- Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genome-wide association study for levels of total serum IgE identifies HLA-C in a Japanese population. *PLoS One*. 2013; 8(12): e80941
- 19) Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A. Expression and function of Allergin-1 on human primary mast cells. *PLoS One* 2013; 8(10): e76160
- 20) Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N: The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 65-78
- 21) Ano S, Morishima Y, Ishii Y, Yoh K, Yageta Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, Takahashi S, Hizawa N. Transcription Factors GATA-3 and ROR $\gamma$ t Are Important for Determining the Phenotype of Allergic Airway Inflammation in a Murine Model of Asthma. *J Immunol*. 2013; 190(3):1056-65
- 22) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy* 2013; 68(1): 92-100
- 23) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A Distinct Sensitization Pattern Associated with Asthma and the Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Genotype. *Allergol Int*. 2013; 62(1):123-30
- 24) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: Asthma Phenotypes in Japanese Adults - Their Associations with the CCL5 and ADRB2 Genotypes. *Allergol Int*. 2013; 62(1):113-21
- 25) Hizawa N. Associating Serum Biomarkers with Genetic Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Step towards Improved Diagnosis and Therapy? *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(12):1201-2
- 26) Hizawa N. The search for genetic links in NSAID-induced acute urticaria and the arachidonic acid pathway. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(12):1660-3
- 27) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*. 2012; 44(11): 1222-6
- 28) Fujita J, Kawaguchi M, Kokubu F, Ohara G, Ota K, Huang SK, Morishima Y, Ishii Y, Satoh H, Sakamoto T, Hizawa N: Interleukin-33 induces interleukin-17F in bronchial epithelial cells. *Allergy* 2012; 67(6):744-50
- 29) Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C,