

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

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、中澤卓也、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立証した（齋藤明美、他。アレルギー2012;61:1657-64）。本研究ではこの測定法を臨床応用し成人ダニ感作喘息において環境中アレルゲンのモニタリングが喘息管理に有用であるかについて検討した。研究1・2009年エントリー症例を対象として無作為環境調整・整備介入試験によるDer 1量と臨床症状の変化について検討し、超極細繊維敷フトン・枕カバー（マイクロガード®；防ダニシート）使用および7項目による環境整備指導を行う介入群では翌秋の寝具、寝室（床）のDer 1量は減少したが、非介入群では変化しないこと、介入群では喘息症状点数が減少し、%PEF値が有意に増加したことを報告した（Tsurikisawa N, et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9:44-53）。研究2・2009-2011年エントリー症例を対象とし環境整備介入方法の違いにより、介入1、2年後のDer 1量の変化と実際に実施した環境整備内容を解析すると、寝具への直接の掃除機掛けや掃除機掛け前の水拭きを施行していない症例ではシート介入1年後の翌秋のDer 1量は減少するが介入2年後にはDer 1量は増加し、介入前と変わらなくなることが明らかになった。研究3・有効性の高い環境整備方法に関する検討では、冬季の寝室の湿度管理を50%以下にすること、秋季だけではなく、冬季においても環境整備を十分に行うことが重要であること、寝室Der 1量が減少するために有効な室内環境整備内容についての多変量解析では①週1回以上の寝具への掃除機かけを行う、②床がフローリングである、③掃除機をかける前に床の水拭きをする、④床の乾拭きをする、の順に重要であることが明らかとなった。研究4・防ダニシート使用+環境整備指導を行い、翌秋の寝具Der 1量 <20 ng/m²かつ寝室Der 1量 <100 ng/m²/weekを満たし、さらに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を試みる事が可能である。研究5・環境整備に関する患者意識調査では当研究に参加している成人喘息患者さんの多くは環境整備の重要性を十分理解している症例が多いことが明らかとなったが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こと、また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では環境整備後Der 1量が減少、リバウンドせず減少状態が持続する症例ではエゴグラムの「大人の自我状態」、「自由な子供の自我状態」の点数が高値であった。

研究・6以上の結果をもと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。成

人アトピー型喘息においてもダニアレルゲンモニタリングにより喘息管理が良好になることが明らかとなった。しかし、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。

本研究ではこの測定法を臨床応用し成人ダニ感作喘息において環境中アレルゲンのモニタリ

ングが喘息管理に有用であるかについて研究
1・成人アトピー型喘息症例を対象とし無作為環境調整・整備介入試験による Der 1 量と臨床症状の変化について検討、研究 2・防ダニシート使用および環境整備指導を行い、実際に実施した整備内容と抗原量の変化を解析、研究 3・有効性の高い環境整備方法に関する検討、研究 4・防ダニシート使用+環境整備指導を行うことで ICS の減量が可能かについて、研究 5・環境整備に関する患者意識調査、自我状態の解析を行い、研究 6・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・2009 年エントリー症例による環境調整・整備の無作為介入試験；成人ダニ感作喘息患者 25 症例を対象とし、2009 年 8-10 月に皮膚、寝具、寝室の Der 1 量を測定した。25 症例は無作為に介入群、非介入群に分類した。介入群は超極細繊維敷フトン・枕カバー (マイクロガード®) を使用し、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機など、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)] を行った。非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。翌年 2010 年 8-10 月の同一時期 (2009 年度測定時期と 1 ヶ月以内) に同様に検体を採取した。臨床所見の評価としてシャーレ設置期間中の PEF 測定値 (喘息日記より) の検討、オフライン法を用いて呼気 NO 測定を行った。臨床症状点数については咳嗽、喀痰、喘鳴、発作性呼吸困難、くしゃみ (埃の曝露によるもの)、鼻汁 (埃の曝露によるもの)、SABA 使用、予定外の外来受診、入院のそれぞれ (各 9 項目) について；なし→0 点、ときどきあり→1 点、頻回にあり→2 点 とし、合計点数 (0~18 点) で評価した。以上の評価項目と抗原曝露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。

研究 2・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 量と臨床所見 (症状点数、%PEF、呼気 NO) の関係を比較検討した。

研究 3・環境整備における基礎検討

1・寝室の湿度管理；成人ダニアレルゲン感作喘息患者 61 症例を対象として、秋季 (8-10 月)、冬季 (12-翌年 2 月) に研究 1 と同様 Der 1 量を測定、同時期に寝室の温度・湿度を測定し、温湿度と抗原曝露量の関係を解析した。

2・冬季の環境整備の有用性；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、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。

3・環境整備チェックリストにおける多変量解析；成人ダニアレルゲン感作喘息患者 63 症例を対象として、防ダニシーツまたは布団用掃除機ノズルを使用し研究 1 同様環境整備指導を行った。介入前、介入 1 年後に研究 1 同様 Der 1 量を測定し、介入 1 年後の Der 1 量を介入前の Der 1 量で除した値が 1 以下 (1 年後/前 Der 1 量 < 1) を減少群、1 以上を増加群と定義し、Der

1 量が減少することに影響する環境整備チェックリストの 32 項目の優先順位について多変量解析を用いて解析した。

研究 4・環境整備介入により長期管理の抗炎症薬としての ICS の減量が可能かについての検討；成人ダニアレルゲン感作喘息患者 79 症例を対象として、防ダニシーツまたは布団用掃除機ノズルを使用、研究 1 同様環境整備指導を行った。無症状期間 6 ヶ月以上の症例は ICS を 1/2 量に減量 (ICS:FP200 \square g[換算]以下は中止) し、併用薬は継続して、1 年間の臨床経過を追跡した。臨床症状の悪化の基準は①臨床症状が週 1 回以上ある、②吸入 \square 刺激薬使用が週 1 回以上ある、③運動を含む活動制限がある、④%FEV または%PEF が 80%未満である、⑤%PEF 週内変動が 20%以上である、項目のうち 1 つ以上当てはまる症例と定義した。研究 1 と同様に介入前、介入 1 年後、ICS 減量または中止 1 年後に Der 1 量を測定して抗原曝露量と臨床所見の関係を比較検討した。

研究 5・環境整備に関する患者意識調査とモチベーション維持に関する検討

1・患者意識調査；防ダニシーツ・カバーを使用し環境整備介入を 1 年以上継続している 35 例を対象とし、2011 年春季に面談による 32 項目の環境整備指導と患者意識調査を実施した。モチベーションを持続するため 3 ヶ月毎 (雨季、秋季) に郵送や面談形式により同調査を実施し、環境整備点数や Der 1 量の変化との関係を解析した。環境整備指導の効果は「環境整備チェックリスト」(表 1) を用いて問診を行いその結果を点数化して評価した。また同時に患者意識調査アンケート (表 2) を行った。

2・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3)。

研究6・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・①調査時年齢は介入群 (N=13) : 平均 45.8 ± 11.0 歳、非介入群 (N=12) : 平均 46.5 ± 16.1 歳、介入群 : 男性 5 症例、女性 8 症例、非介入群 : 男性 4 症例、女性 8 症例であった。喘息の発症年齢は介入群 : 平均 23.4 ± 19.7 歳、非介入群 : 平均 35.5 ± 17.0 歳と有意差を認めなかった。喘息重症度は Step1/2/3/4 が介入群で 0/2/4/7、非介入群で 0/3/5/4 と有意差は認めなかった。また血清総 IgE 値、ダニ特異的 IgE 値、末梢血好酸球数は喘息初診時、調査時ともに介入群、非介入群で有意差を認めなかった。②環境整備前後 (2009年8-10月と2010年8-10月) の各試料中の Der 1 量は皮膚では介入群、非介入群の統計学的有意差は認めないが寝具および寝室 (低位) の Der 1 量は介入群で有意に減少 ($p < 0.01$) したが非介入群は変化しなかった (図1)。③臨床所見の評価については介入群では臨床症状点数が有意に減少 ($p < 0.05$) (図2) し、シャーレ設置期間中の最低%PEF 値が有意に増加した ($p < 0.01$) (図3)。また介入後/介入

前の寝室の Der 1 量変化率は介入後/介入前の呼気 NO 比と正の相関 ($p < 0.01$, $rs = 0.68$) を、最低%PEF 変化率と負の相関 ($p = 0.05$, $rs = -0.40$) を認めた。

研究2・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4)。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5)。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6)。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4-6)。

研究3・1・寝室の湿度管理 ; : ①秋から冬への湿度はシャーレ設置期間中の最高湿度、最低湿度、朝平均湿度、夕平均湿度いずれも有意 ($p < 0.001$) に低下したが、冬季に上昇する寝室も存在した。またダニの成育ができないと言われている湿度 50% 以下の寝室が秋には 1 例も認めなかった (図7)。②秋から冬への Der 1 量は皮膚 ($p < 0.05$)、寝室 (100cm) ($p < 0.01$)、寝室 (床) ($p < 0.01$) で有意に低下したが寝具 (敷布団) では有意差がなく、冬季に Der 1 量が 10 倍以上増加する寝具も認められた。 (図8)。③冬季の寝室の湿度と Der 1 量の関係を検討すると、寝室の湿度 50% 以下の症例は 50% 以上の症例に比べ、皮膚 ($p < 0.01$)、敷布団 ($p < 0.01$) の Der 1 量が有意に低かった (図9)。④秋から冬への湿度変化と冬の Der 1 量の関連については、秋から冬に低下し冬が 50% 以下の群、低下するが冬 50% 以上の群、秋よりも増加し冬 50% 以上の群、この 3 群の間で皮膚 ($p < 0.01$)、敷布団 ($p < 0.01$) の Der 1 量に有意な関係が認められた。すなわち、秋から冬にかけて湿度が増加しさらに冬の湿度が 50% 以上の症例では Der 1 量が高値であることが示された (図10)。

2・冬季の環境整備の有用性；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で比較すると、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 1 1)。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 1 2)。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 1 3)。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える。

3・環境整備チェックリストにおける多変量解析；①寝室 Der 1 量減少に関与する因子に対する単変量解析では 1・週に 1 回以上、寝具に直接掃除機をかける、2・掃除機をかける前に床の拭き掃除をするが有意な因子として抽出された($p < 0.05$)。多変量解析では 1・週に 1 回以上、寝具に直接掃除機をかける($p < 0.01$)、2・床はフローリングである($p < 0.05$)、3・掃除機をかける前に床の拭き掃除をする($p < 0.05$)、4・床を化学雑巾やモップで乾拭きをする($p < 0.05$)が有意な因子として抽出された(表 4)。②寝具 Der 1 量減少に関与する因子に対する単変量解析では 32 項目の環境整備チェックリスト内の項目では有意差のある因子は抽出できなかった。多変量解析で検討すると 1・週に 1 回以上、寝具に直接掃除機をかける($p = 0.015$)、2・窓を数回開けて換気する($p < 0.01$)、3・床を化学雑巾やモップなどで乾拭きをする($p = 0.01$)、4・ベッドメイキング時に窓を開放する($p < 0.05$)、5・布製のソファは置いてない($p < 0.05$)、6・カーテンや壁にも月に 2~3 回掃除機をかける

($p < 0.05$)が有意な因子として抽出された(表 5)。

研究 4・①成人ダニアレルゲン感作喘息患者 79 症例を対象として、1 年間以上 Der 1 量の測定が可能であった症例は 63 症例であった。6 ヶ月以内に臨床症状があり、ICS の減量が不可能であると判断した症例は 26 症例(減量不可能群：41.3%)で、6 ヶ月間以上臨床症状を認めない 37 症例の内、ICS 未使用の 1 例を除き、36 症例は ICS 量を 1/2 量に減量、低用量の ICS 使用症例は中止とした。1 年間の経過観察のうち 1 例が脱落し、1 年以内に臨床症状の悪化を認めた悪化群 15 症例(42.9%)、臨床症状の悪化を認めない非悪化群 20 症例(57.1%)を解析対象とした(図 1 4)。②現年齢は悪化群、非悪化群、減量不可能群でそれぞれ平均 52.2±13.4 歳、平均 45.4±14.0 歳、平均 51.0±14.6 歳であった。性差はなく、喘息発症年齢は悪化群、非悪化群、減量不可能群でそれぞれ平均 28.5±20.3 歳、平均 25.5±16.6 歳、平均 33.8±22.1 歳であった。また罹病期間は悪化群、非悪化群、減量不可能群でそれぞれ平均 21.8±17.8 歳、平均 19.1±13.2 歳、平均 17.4±16.2 歳と有意差は認めなかった。喘息重症度は Step1/2/3/4 が悪化群 0/3/8/4、非悪化群 0/9/7/4、減量不可能群 0/6/7/13 と減量不可能群で Step4 が多い傾向があった。③減量前の ICS 一日使用量は減量不可能群で有意に高用量であった(図 1 5)。各試料中の Der 1 量の経過では悪化群は皮膚、寝具、寝室ともに Der 1 量が減少しなかった。非悪化群は寝具、寝室の Der 1 量が介入 1 年後有意に減少し、ICS 減量後も持続していた。減量不可能群は寝室の Der 1 量が減少していたが、臨床症状点数は減少したものの残存し ICS 減量ができなかった(図 1 6)。

研究 5・1・患者意識調査；①患者意識調査では 2011 年春季面談時には「環境整備指導が役に立っている」と回答した症例は 100%であったが雨季 72%、秋季 68%と時間がたつにつれ減少した。また「環境整備指導を時々受りたい」「電話や文書による指導をしてほしい」「直接口頭で指導してほしい」のいずれかを希望した症例は春季 82.9%、雨季 40.0%、秋季 40.0%へと減少した(表 6)。一方で「なかなか思うように実地できない」と回答した症例は春季 37.1%、

雨季 48.0%、秋季 48.0%と半数近くの症例に存在した。②春季の面談時に「なかなか思うように実施できない」と回答した症例についてさらに検討した結果、「発生源を減らす」項目の点数が有意に低く、環境整備チェックリストの中で実施できない項目数が有意に多かった(図17)。③また秋季の寝具(敷布団、掛布団)、寝室(100cm、床)のDer 1量が有意に高値であった(図18)。④その理由を解析すると「仕事が忙しい」「家族の介護がある」「体調が悪い」などの理由が多かった。一方で環境整備が大変だが継続している理由として「発作が起きなくなった」と回答している症例があり、環境整備により直接臨床症状の改善した実感が得られた症例はその後も環境整備の継続が可能であることが明らかとなった(表7)。以上の結果から当研究に参加している成人喘息患者さんの多くは環境整備の重要性を十分理解している症例が多いことが明らかとなったが、思うように整備が継続できない症例も多く、特に成人の場合には、仕事や家族の事など社会的要因を優先するため環境整備の継続が難しい事が明らかになった。

2・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; 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量の経時的変化を示す(図19)。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20)。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21)。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6・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/m² または寝室Der 1量 >200 ng/m²/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/m² かつ寝室Der 1量 <100 ng/m²/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22)。

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ト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)。過去の海外報告では成人アトピー型喘息についてはこのような環境整備によるinterventionは否定的な研究成果が多い。我々の研究では従来の掃除機法ではなく、就寝中に抗原を吸入することを想定した抗原の定量法としてのテープ法や寝室全体の抗原量を反映するシャーレ法を用いて抗原を採取し、高

感度ELISA法を用いることで微量なDer 1量を定量したことにより得られた結果であると考えられる。また我々の結果にも示したように防ダニシーツを使用するだけでは寝具の抗原量を減少させることは難しく、寝室全体の環境整備を同時に行うことで寝具の抗原量が減少することが明らかとなった。検体の採取法、測定法が厳密であることが臨床的効果を反映したと考えられる。

成人のダニ感作喘息で喘息重症度が中等症以下の症例では環境整備介入によりDer 1曝露量が減少かつ維持できる症例においてはICSの減量・中止が可能であることが示された。重症喘息では抗原回避により喘息症状が軽減しても長期間消失に至らないこともあり、ダニアレルゲン曝露以外の誘因による喘息発作もあることから、抗原回避によりDer 1量が減少した後もICSの減量が難しいことも推測される。

これまでの我々の研究結果から抗原回避の方法として防ダニシーツ使用のみでは寝具、寝室のDer 1量は減少しないことが明らかとなった。さらなるダニ抗原を減少させる効率のよい整備方法の開発として、ふとん用掃除機ノズルを使用、環境整備指導を行ってきた。今回の結果から布団用掃除機ノズルの使用により寝具Der 1量を減少させる可能性があるが、寝具の掃除機かけを長期間継続する必要性が示唆された。成人はさまざまな環境で生活しており、今回の対象となった成人喘息の患者さんは全例が抗原回避、環境整備の重要性を理解していたが、実際には環境整備は「なかなか思うように実施できない」と実感している症例も多く、その理由として「仕事が忙しい」「家族の介護がある」など、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症例が存在すること、また環境整備指導に対するモチベーションは時間とともに維持できなくなる症例が多いことも明らかとなった。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薬物治療介入がなされていてもダニ抗原曝露の影響を受けることが明らかとなった。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) 齋藤明美、釣木澤尚実、押方智也子、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男。日本における空气中ダニアレルゲン測定法としてのシャーレ法の評価。アレルギー 2012; 61: 1657-64
- 2) Tsurikisawa N, Saito A, Oshikata C, Nakazawa T, Yasueda H, Akiyama K. Encasing bedding in covers made of microfine fibers reduces exposure to house mite allergens and improves disease management in adult atopic asthmatics. Allergy Asthma Clin Immunol 2013; 9: 44-53
- 3) Tsurikisawa N, Oshikata C, Tsuburai T, Mitsui C, Tanimoto H, Takahashi K, Sekiya K, Nakazawa T, Minoguchi K,

- Otomo M, Maeda Y, Saito H, Akiyama K. Markers for Step-down of Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthmatics. *Allergol Int* 2012; 61: 419-429
- 4) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. High-dose intravenous immunoglobulin treatment increases regulatory T cells in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Rheumatol* 2012; 39: 1019-25
- 5) Oshikata C, Tsurikisawa N, Takigawa M, Omori T, Sugano S, Tsuburai T, Mitomi H, Takemura T, Akiyama K. An adult patient with Henoch-Schönlein purpura and non-occlusive mesenteric ischemia. *BMC Res Notes*. 2013; 6: 26. doi: 10.1186/1756-0500-6-26
- 6) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. Decreases in the numbers of peripheral blood regulatory T cells, and increases in the levels of memory and activated B cells, in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. *J Clin Immunol* 2013; 33: 965-976
- 7) Oshikata C, Tsurikisawa N, Saito A, Watanabe M, Kamata Y, Tanaka M, Tsuburai T, Mitomi H, Takatori K, Yasueda H, Akiyama K. Fatal pneumonia caused by *Penicillium digitatum*: a case report. *BMC Pul Med* 2013; 13: 16-19
- 8) Oshikata C, Tsurikisawa N, Takigawa M, Omori T, Sugano S, Tsuburai T, Mitomi H, Takemura T, Akiyama K. An adult patient with Henoch-Schönlein purpura and non-occlusive mesenteric ischemia. *BMC Res Notes*. 2013; 6: 26-31
- 9) Saito H, Tsurikisawa N, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. Increased interleukin-27 production by antigen-presenting cells promotes regulatory T cell differentiation and contributes to inducing a remission in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161 S2: 66-74
- 10) 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: 121-3
- 11) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Ishiyama M, Mitomi H, Akiyama K. An increase of CD83+ dendritic cells ex vivo correlates with increased regulatory T cells in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. *BMC Immunol*. 2014;15: 32
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 押方智也子、釣木澤尚実、他。多発嚢胞性陰影を呈した human T-cell leukemia virus I 関連気管支肺炎/細気管支肺炎異常症の 1

- 剖検例。日本呼吸器学会誌 2012;1:78-82
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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) 齋藤明美、釣木澤尚実、押方智也子、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男。アトピー型成人喘息における環境中ダニアレルゲン回避の意義 1 基礎。第 52 回日本呼吸器学会学術大会
- 2) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男。アトピー型成人喘息における環境中ダニアレルゲン回避の意義 2 臨床。第 52 回日本呼吸器学会学術大会
- 3) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男。ダニ感作成人喘息患者における環境中ダニアレルゲン回避に関する環境整備 1 継続効果。第 24 回日本アレルギー学術春季臨床大会
- 4) 齋藤明美、釣木澤尚実、押方智也子、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男。ダニ感作成人喘息患者における環境中ダニアレルゲン回避に関する環境整備 2 患者意識調査。第 24 回日本アレルギー学術春季臨床大会
- 5) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、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回避は成人喘息患者の臨床症状を改善する 1 臨床 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会
- 6) 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。室内環境整備による環境中ダニアレルゲン回避は成人喘息患者の臨床症状を改善する 2 基礎 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会
- 7) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、安枝 浩、秋山一男。冬季の環境中ダニアレルゲン量増加はアトピー型成人気管支喘息の冬季の臨床症状悪化と関連する。第 43 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会
- 8) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、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、大友守、前田裕二、安枝浩、秋山一男。環境中ダニアレルゲン曝露回避によるダニ感作成人喘息患者の臨床症状改善には環境整備の継続が必要である。1. 臨床。第 53 回日本呼吸器学会学術大会。2013.4.19-21. 東京
- 9) 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。環境中ダニアレルゲン曝露回避によるダニ感作成人喘息患者の臨床症状改善には環境整備の継続が必要である。2. 患者意識調査。第 53 回日本呼吸器学会学術大会
- 10) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、渡井健太郎、南崇史、林浩昭、谷本英則、伊藤 潤、関谷潔史、粒来崇博、大友守、前田裕二、長谷川真紀、安枝浩、秋山一男。環境中ダニアレルゲン曝露回避のための効果的な環境整備に自我状態が及ぼす影響。第 25 回日本アレルギー学術春季臨床大会。2013.5.11-12. 横浜
- 11) 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。防ダニシートまたは布団用掃除機ノズル使用による室内環境整備の効果。1 基礎。第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2013.11.29 東京
- 12) 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。防ダニシートまたは布団用掃除機ノズル使用による室内環境整備の効果。2 臨床。第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013.11.29. 東京
- 13) 釣木澤尚実、押方智也子、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、斎藤博士、秋山一男。ICS 減量過程において LABA はいつまで必要か？第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2013.11.29. 東京
- 14) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、粒来崇博、前田裕二、安枝浩、秋山一男。ダニ感作成人喘息患者における環境整備効果に寝室掃除機掛け回数が及ぼす影響。第 44 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会。2013.7.6. 相模原
- 15) 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。寝室の温度・湿度と環境中ダニアレルゲン量の関係。第 44 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会。2013.7.6. 相模原
- 16) 釣木澤尚実、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、大友守、前田裕二、齋藤博士、秋山一男。モストグラフ法における強制オキシレーション法は気道過敏性正常域の喘息症例の末梢気道病変を検出しうる。第 53 回日本呼吸器学会学術大会。2013.4.19-21. 東京
- 17) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、粒来崇博、前田裕二、安枝浩、秋山一男。環境改善が治療として奏効した *Penicillium* 属によるアレルギー性気管支肺真菌症の一例。第 44 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会。2013.7.6. 相模原
- 18) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、安枝浩、秋山一男。繰り返しの環境調査が有用であった *Aspergillus niger* による職場関連過敏性肺炎の一例。第 57 回日本医真菌学会総会・学術集会。2013.9.27-28. 東京
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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	和式布団
2	湿度対策 寝室では開放型暖房機器を使用していない	21-1	カバーは寝室以外ではずしている
3	押し入れやクローゼットの中に隙間がある	22-1	時々天日干して、叩いている
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	天日干しした後、寝具に掃除機をかけている
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	マットレスをたてかけて風通しをしている
6	すみか減らす 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	マットレスの裏表に掃除機をかけている
7	床はフローリングである	23	ベッド ベッドパッドは2~3ヶ月に一度丸洗いしている
8	カーペットやジュウタンは使用してない	24	効率よく合理的に掃除する 窓を開放して掃除している
9	布製のソファは置いてない	25	週に1回以上、掃除をしている
10	クッションやぬいぐるみは置いてない	26	高いところから順番に水拭きをしている
11	家具は作りつけである	27	掃除機をかける前に床の拭き掃除をしている
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	床を化学雑巾やモップなどで乾拭きしている
13	月に1~2回、カバーやシーツの洗濯をしている	29	床を水拭きをしている
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	家具や装飾品を移動して掃除している
15	週に1回以上、寝具に直接掃除機をかけている	31	寝室の掃除に5分以上かけている
16	寝具の裏表に掃除機をかけている	32	カーテンや壁にも月に2~3回掃除機をかけている
17	収納してあった寝具は丸洗いしてから使用している		カーテンは年に2~3回丸洗いしている
18	収納してあった寝具は天日干してから使用している	評価	はい○：2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		いいえ×：0点
			どちらとも言えない△：1点

表 2・患者意識調査

ご感想をお聞かせ下さい（当てはまること全てに○印を付けて下さい）

環境整備指導は役に立っている
 環境整備は大変である
 環境整備はそれほど大変ではない
 環境整備はもうやめたい
 環境整備をきちんと実施している
 指導内容のできることだけは実施している
 なかなか思うように実施できない
 環境整備指導を時々受けたい
 環境整備指導は受けなくて良い
 電話や文書による指導をしてほしい
 直接口頭で指導してほしい

その他ご意見がございましたらご自由にお書き下さい

表 3・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。
- ② N 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。
- ④ V 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。
- ⑤ W 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。
- ⑥ M 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4・寝室 Der 1 量減少に影響を及ぼす因子の解析—ロジスティック解析—

		Exponent	95%confidence interval	p-value
↑ 寝具全般 ↓ 発生源 ↑ 効率のよい掃除 ↓	ベッドメイキング時に窓を開放	0.800	0.113-5.676	0.82
	月に1~2回、カバーやシーツの洗濯	2.994	0.210-42.704	0.42
	週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける	0.094	0.019-0.453	<0.01
	収納寝具は丸洗い後に使用	1.159	0.270-4.984	0.84
	収納寝具は天日干し後に使用	1.119	0.076-16.427	0.93
	床はフローリングである	0.152	0.030-0.779	<0.05
	高いところから順番に水拭きをする	2.887	0.62-13.449	0.18
	掃除機をかける前に床の拭き掃除をする	0.198	0.047-0.836	<0.05
	床を化学雑巾やモップで乾拭きをする	5.192	1.035-26.055	<0.05

表5・寝具 Der 1 量減少に影響を及ぼす因子の解析—ロジスティック解析—

		Exponent	95%confidence interval	p-value
湿気対策 発生源 ↑ 寝具全般 ↓ 和 ↑ 効率のよい掃除 ↓	窓を数回開けて換気	0.001	0.0000517-0.175	<0.01
	寝室では開放型暖房機器の使用がない	15.827	0.510-491.2	0.12
	植物や水槽、洗濯物、加湿器がない	0.474	0.03-1.397	0.60
	高密度繊維でできた布団カバー使用	0.06	0.003-1.397	0.80
	布製のソファは置いてない	0.000013	0.00000077-0.230	<0.05
	クッションやぬいぐるみは置いてない	0.34	0.12-4.619	0.34
	ベッドメイキング時に窓を開放	29123.4	4.95-1714927	<0.05
	月に1~2回、カバーやシーツの洗濯	0.924	0.035-24.601	0.96
	週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける	0.017	0.001-0.451	0.015
	収納寝具は丸洗い後に使用	2.469	0.280-21.78	0.42
収納寝具は天日干し後に使用	91.12	0.0000013-612809	0.57	
カバーは寝室以外ではずしている	10.996	0.510-237.1	0.13	
窓を開放して掃除している	0.005	0.00048-57278	0.52	
高いところから順番に水拭きをする	25.291	0.659-970.5	0.08	
掃除機をかける前に床の拭き掃除をする	0.111	0.009-1.378	0.09	
床を化学雑巾やモップなどで乾拭きをする	506.3	4.023-63732.8	0.01	
床を水拭きをしている	9.797	0.389-246.9	0.17	
家具や装飾品を移動して掃除する	0.124	0.007-2.084	0.15	
カーテンや壁にも月に2~3回掃除機をかける	0.012	0.000216-0.648	<0.05	

表 6・患者意識調査の結果

	春季面談時	雨季	秋季試料採取時
	n 35	25	25
1 役に立っている	35(100)	18(72.0)	17(68.0)
2 大変である	22(62.9)	14(56.0)	15(60.0)
3 それほど大変ではない	11(31.4)	4(16.0)	4(16.0)
4 もうやめたい	3(8.6)	1(4.0)	1(4.0)
5 きちんと実施している	3(8.6)	3(12.0)	3(12.0)
6 できることだけは実施している	23(65.7)	16(64.0)	19(76.0)
7 なかなか思うように実施できない	13(37.1)	12(48.0)	12(48.0)
8 指導を時々受けてたい	25(71.4)	10(40.0)	10(40.0)
9 指導は受けなくてよい	0(0.0)	1(4.0)	2(8.0)
10 電話や文書による指導をして欲しい	6(17.1)	2(8.0)	2(8.0)
11 直接口頭で指導してほしい	21(60.0)	6(24.0)	3(12.0)
8,10,11 いずれか	29(82.9)	10(40.0)	10(40.0)

春季面談時には全例が「環境整備指導は役に立っている」と回答したが、22例(63%)は「大変である」と回答した。また29例(83%)が「指導を受けたい」と回答した。春季面談時以降10例がドロップアウトした。

表 7・環境整備の継続が難しい理由

「なかなか思うように実施できない」理由

- 仕事が忙しい
- 家族の介護がある
- 体調が悪い（腰痛、手のしびれ）
- 花粉症があるので窓はほとんど開けない
- 築年数が長い
- 子供の世話が優先となる
- 家族が掃除をしている
- 寝室を共有している

「大変」だが継続している理由

- 役に立っている
- 必要だと思う
- また苦しい思いをしたくない
- 発作が起きなくなった
- 子供もアレルギーがある
- 自分のためだから

仕事や家族のことなど社会的要因を優先するため環境整備がなかなか思うようにできないが、必要性を感じており大変だが継続していることが解った。

図 1・環境整備前後の各試料中 Der 1 量

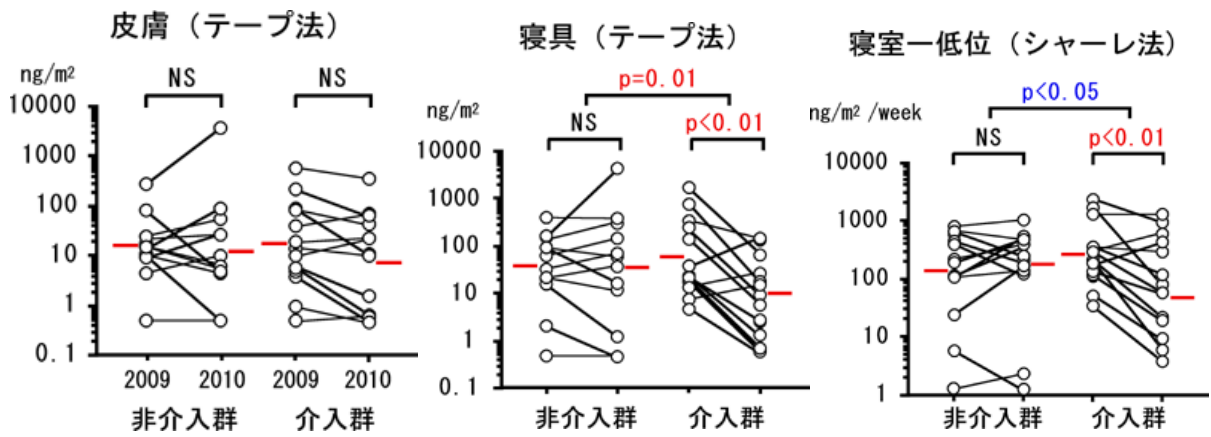


図2・介入前後の症状点数の変化

臨床症状（咳嗽、喀痰、喘鳴、発作性呼吸困難、くしゃみ（埃の暴露によるもの）、鼻汁（埃の暴露によるもの）、SABA使用、予定外の外来受診、入院）のそれぞれ（各9項目）について；なし→0点、ときどきあり→1点、頻回にあり→2点 とし、合計点数（0～18点）で評価

図3・環境整備前後の%PEF値の変化

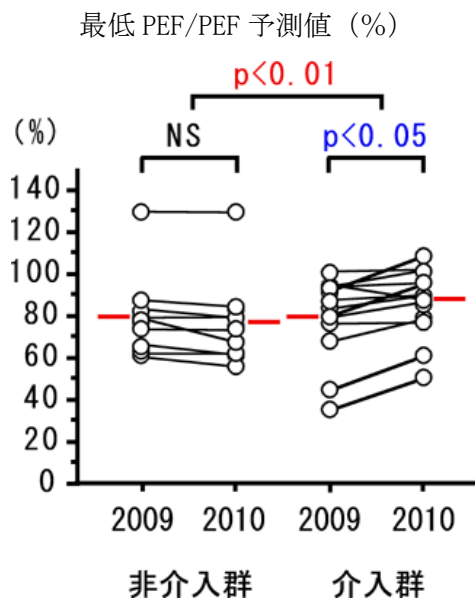


図4・寝具 Der 1 量の変化

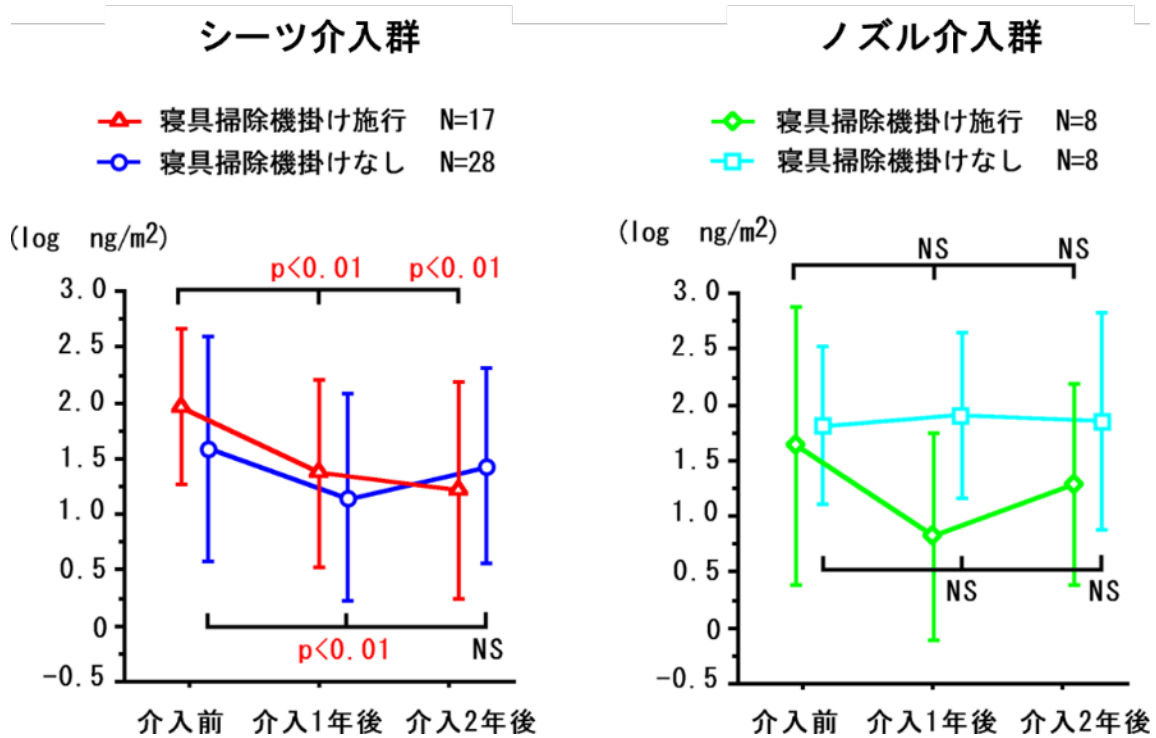


図5・寝室（シャーレ100cm）のDer 1量の変化

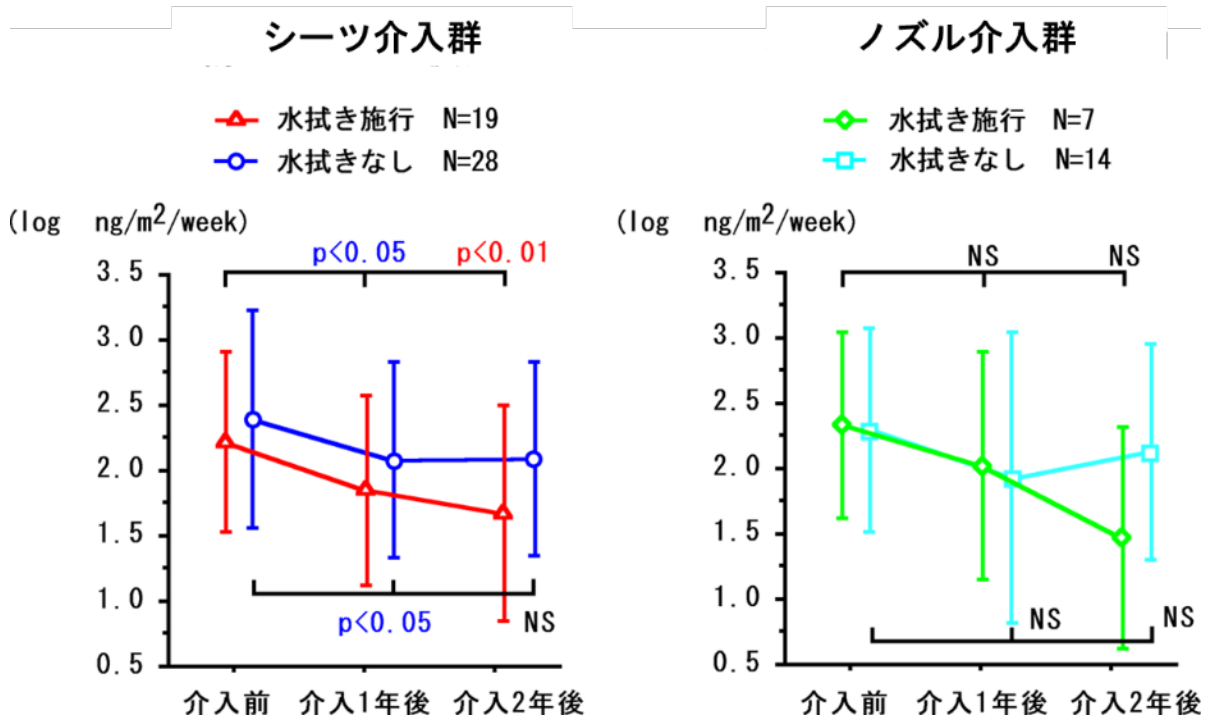


図6・寝室（シャーレ床）のDer 1量の変化

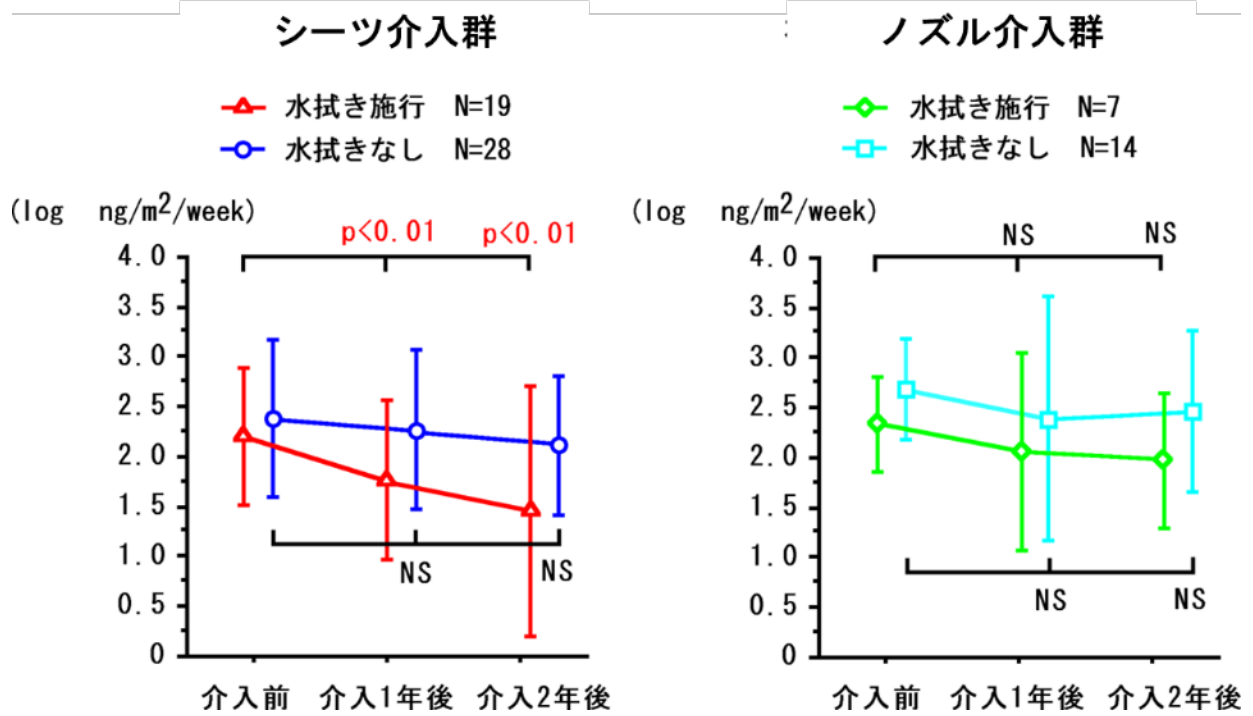


図7・秋から冬への湿度変化

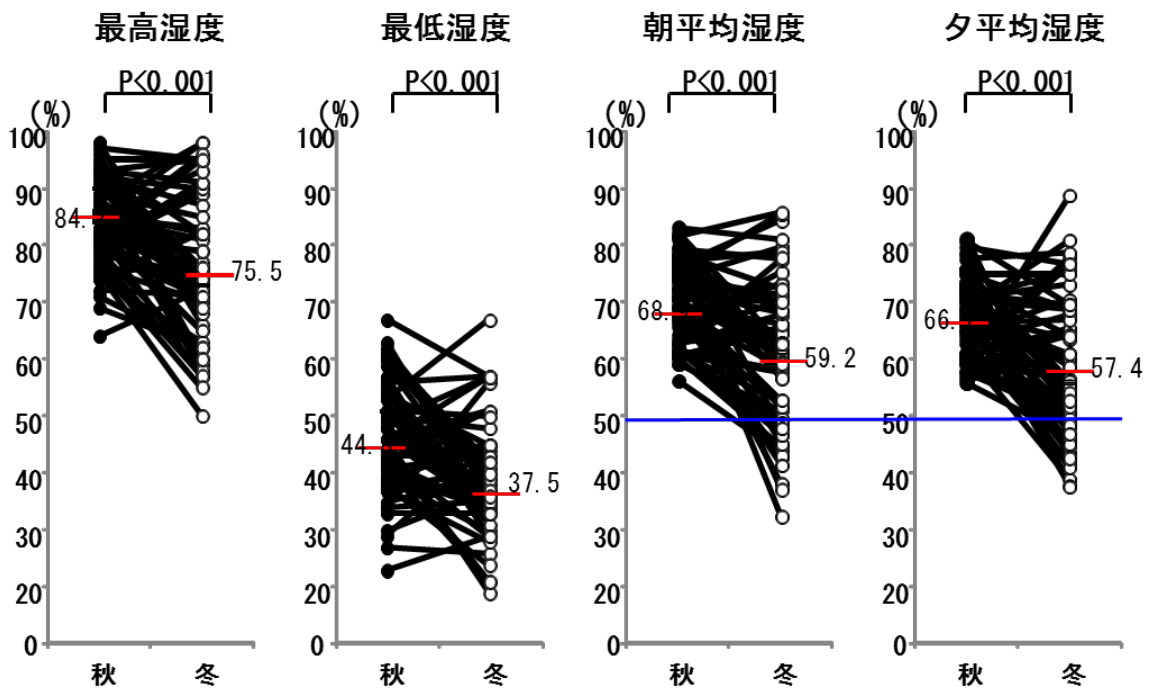


図8・秋から冬へのDer 1量変化

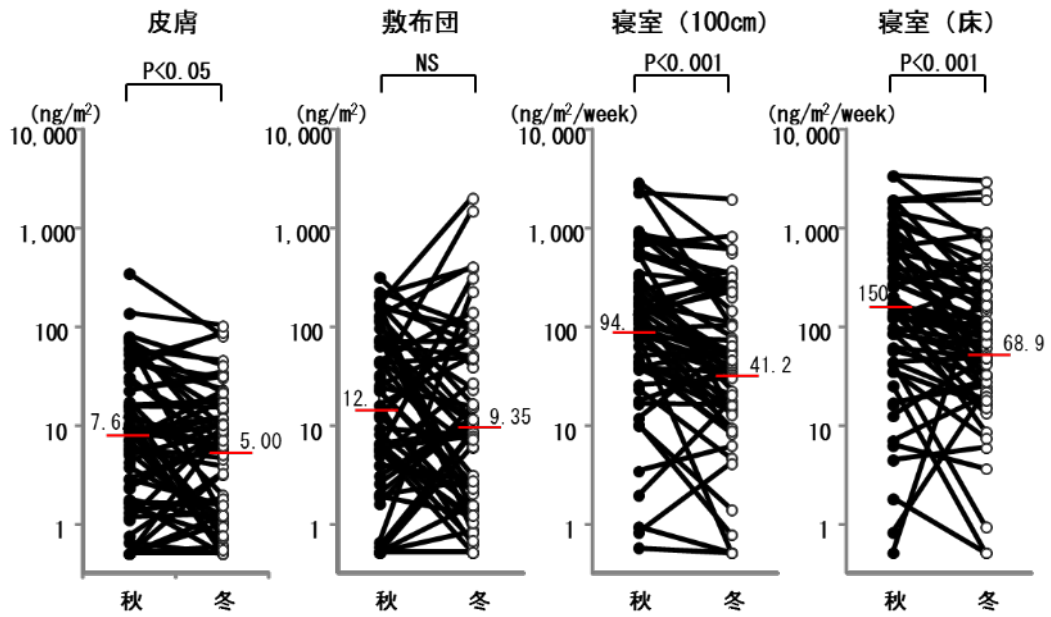


図9・寝室の湿度とDer 1量 (冬)

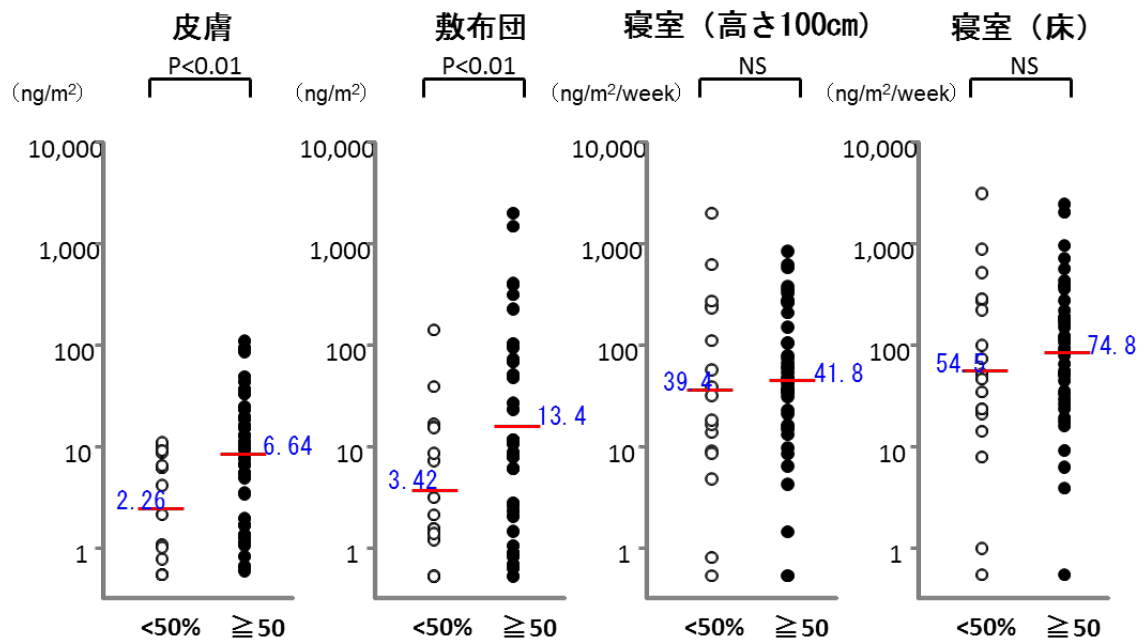


図 1 0 ・ 秋から冬への湿度変化と冬の Der 1 量

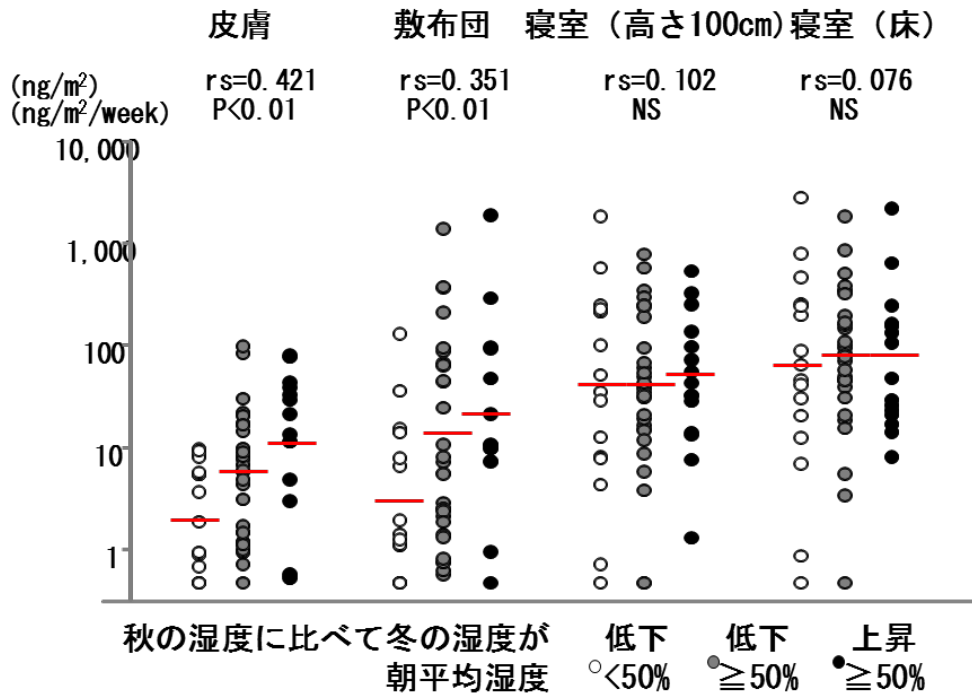


図 1 1 ・ 非介入時の冬季減少群と増加群の秋の Der 1 量の比較

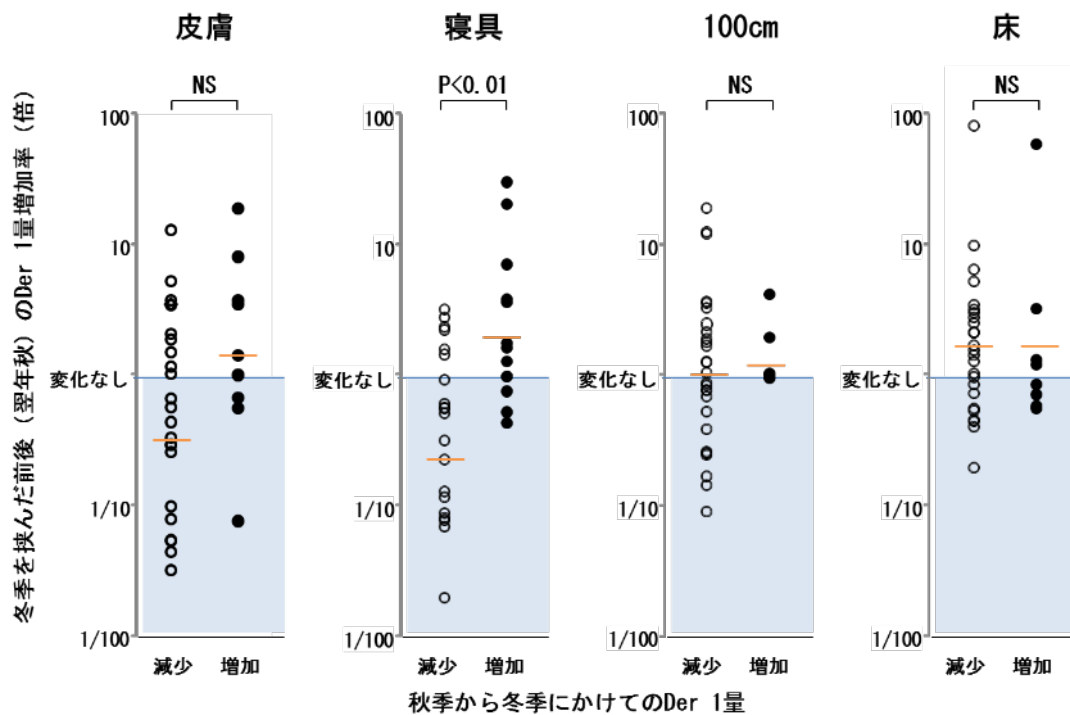


図 1 2 ・ 冬季減少率と秋季増加率の関係（シーツ介入群）

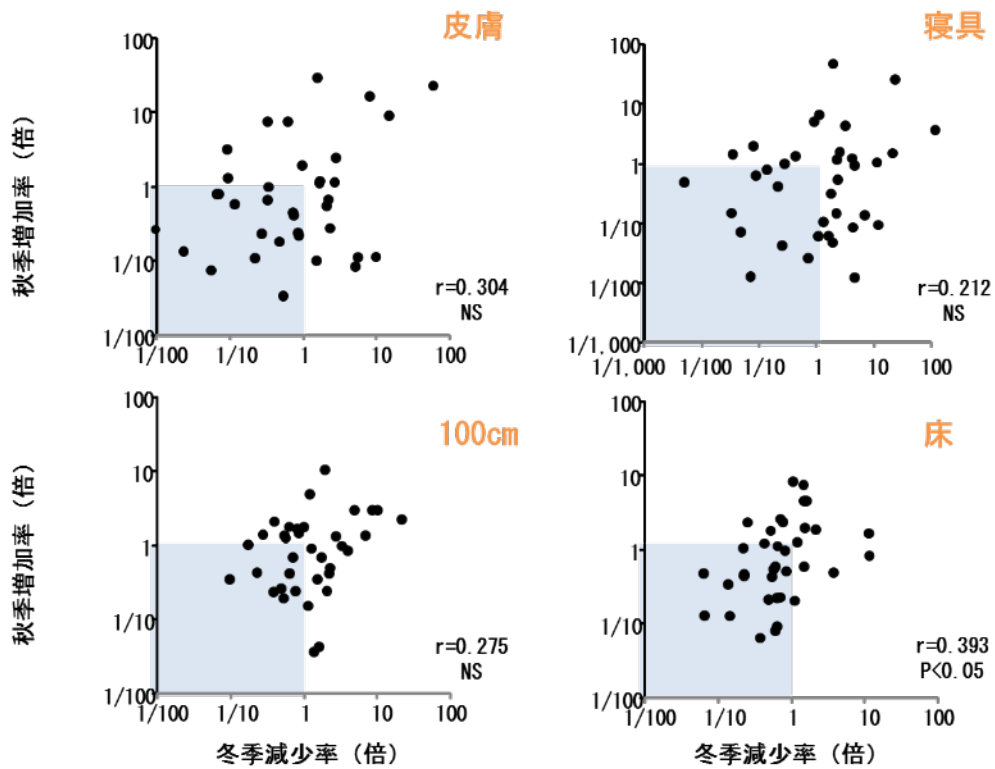


図 1 3 ・ 症例提示

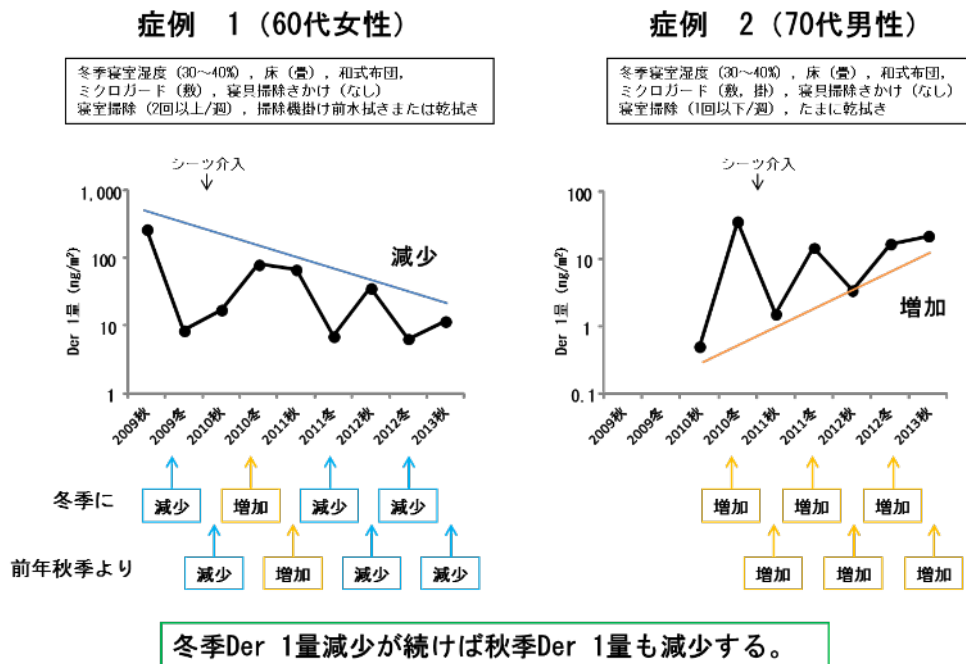


図 1 4 ・解析対象症例

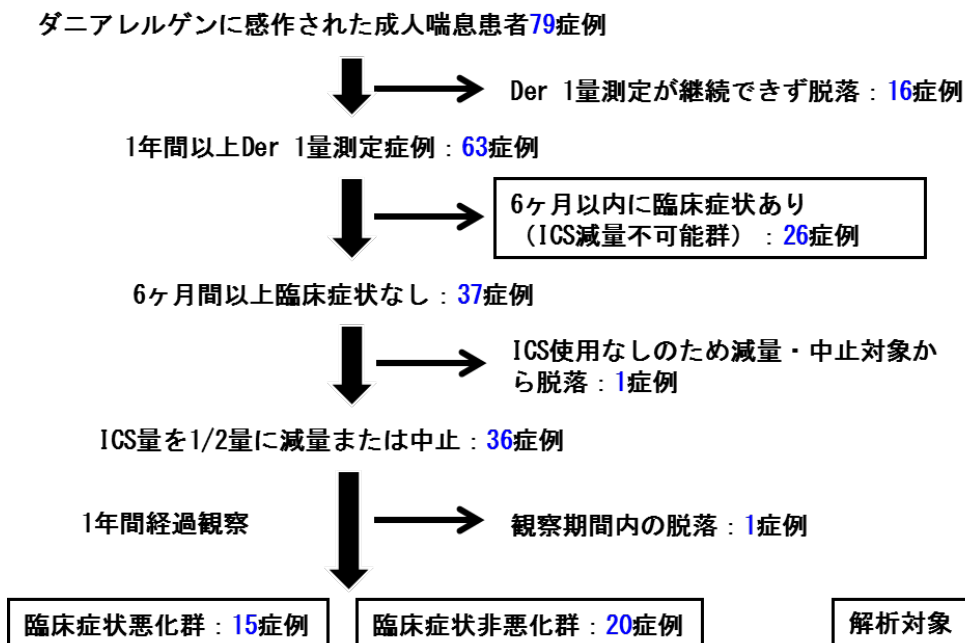


図 1 5 ・減量前の ICS 使用量 (CFC-BDP 換算)

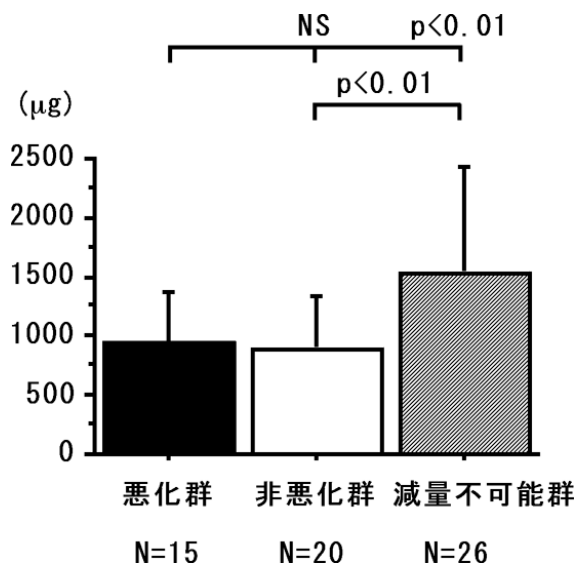


図 1 6 ・ 各試料中の Der 1 量の経過

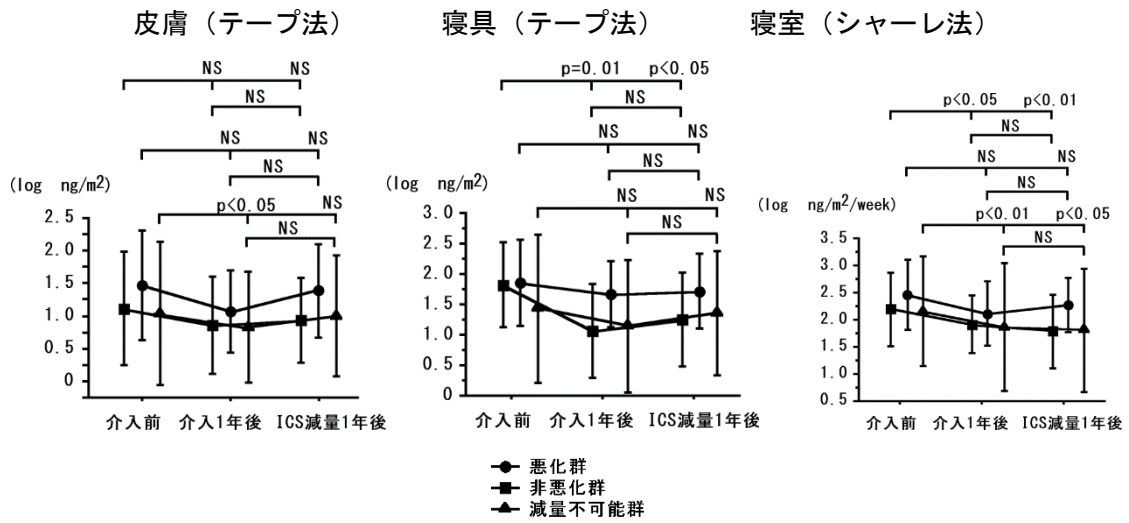
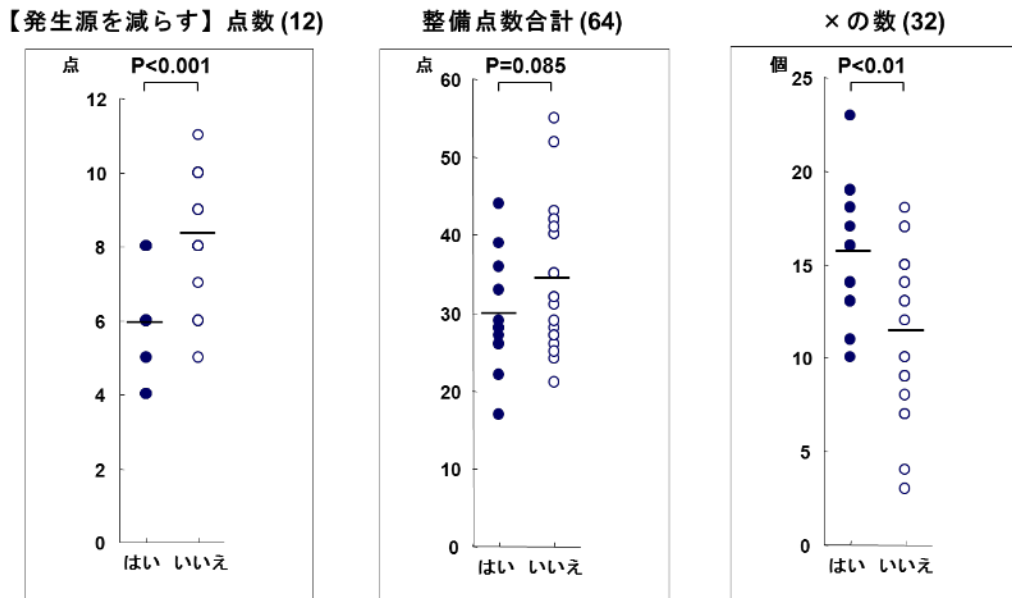
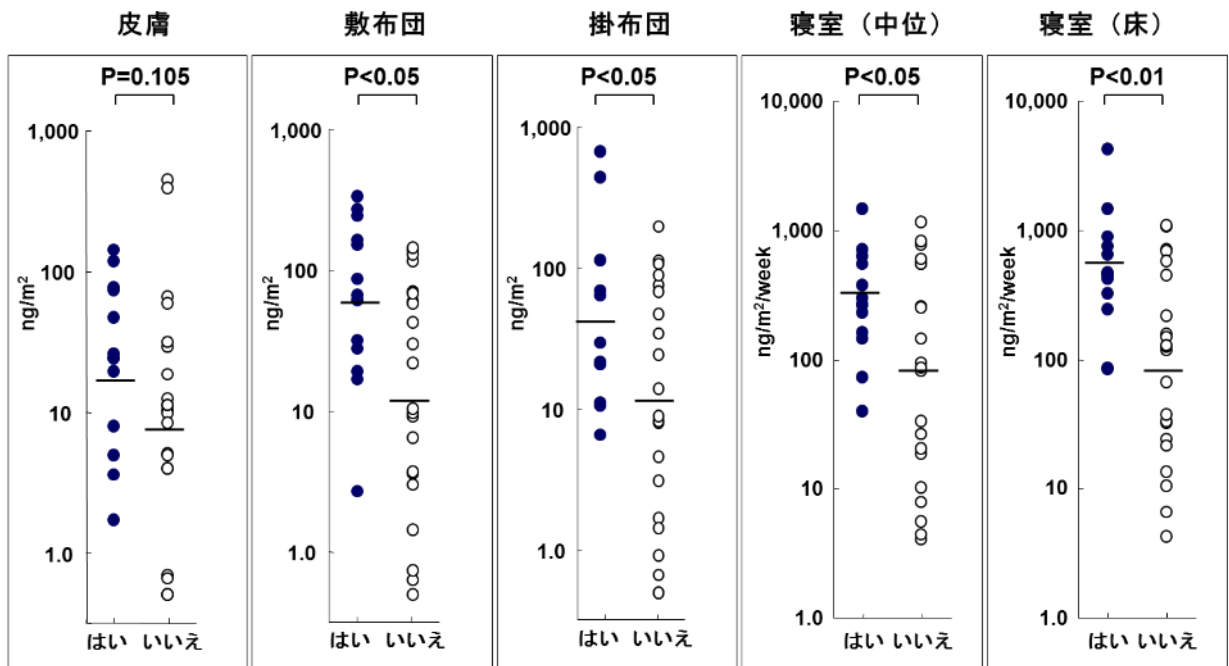


図 1 7 ・ 春季に「なかなか思うように実施できない」と回答した症例の環境整備点数



環境整備のできていない項目 (×) 数が多く、特に【発生源を減らす】点数が低かった

図18・春季に「なかなか思うように実施できない」と回答した症例の秋季のDer 1量



全ての環境中 Der 1 量が高かった

図19・リバウンドの有無別のDer 1量の経時的変化

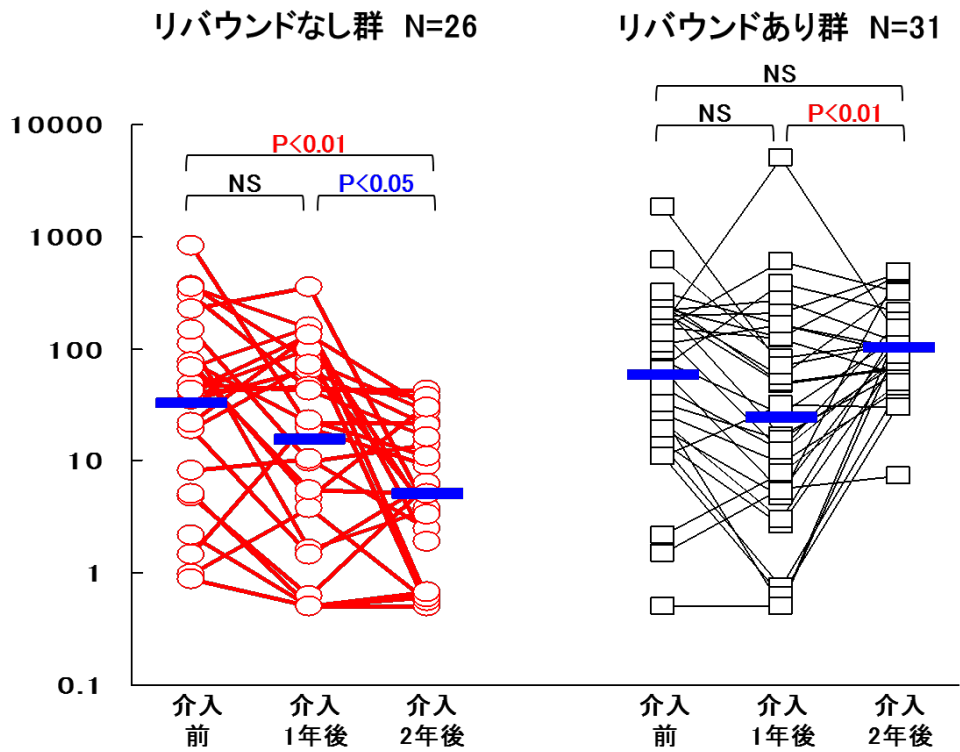


図 20・リバウンドの有無別のエゴグラムパターンの比較

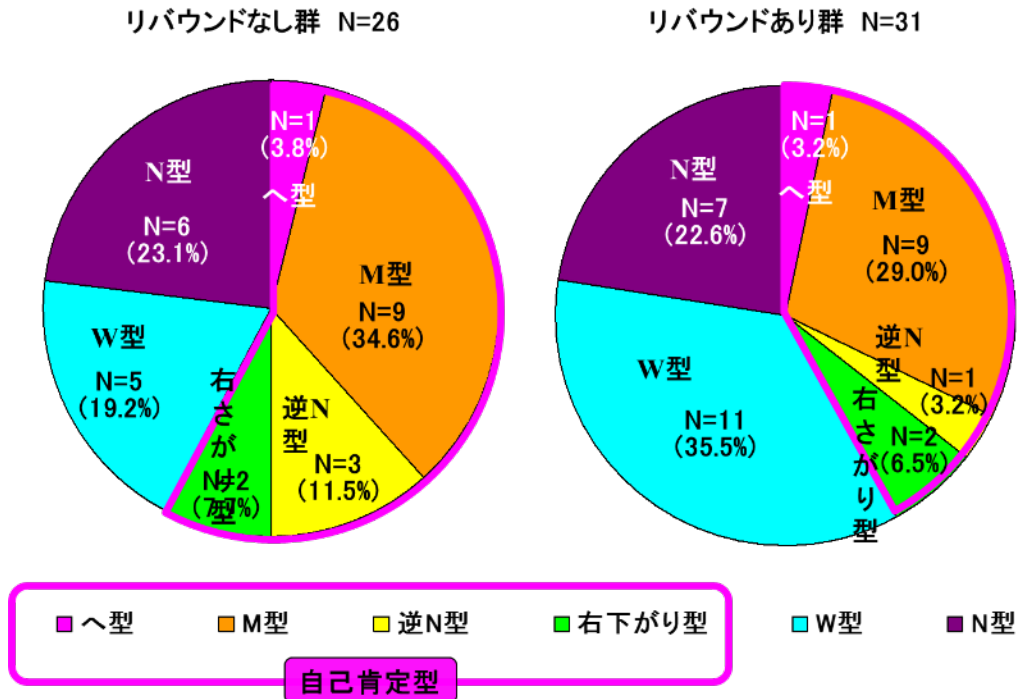


図 21・リバウンドの有無別のエゴグラム

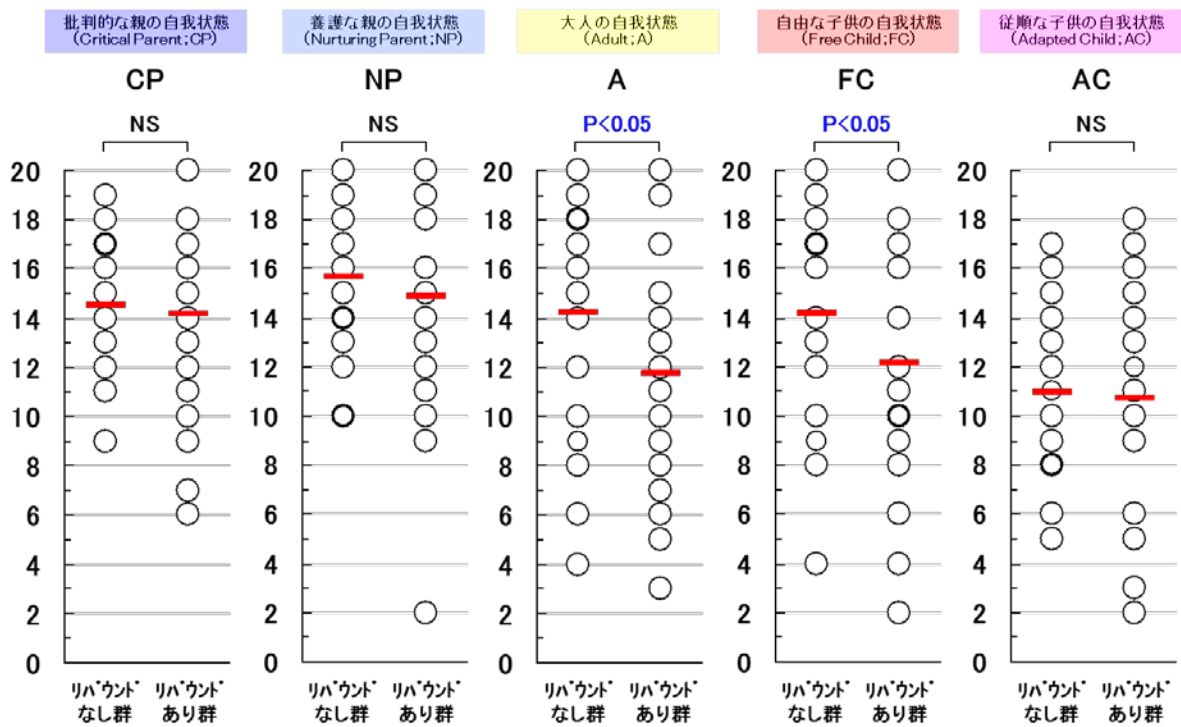
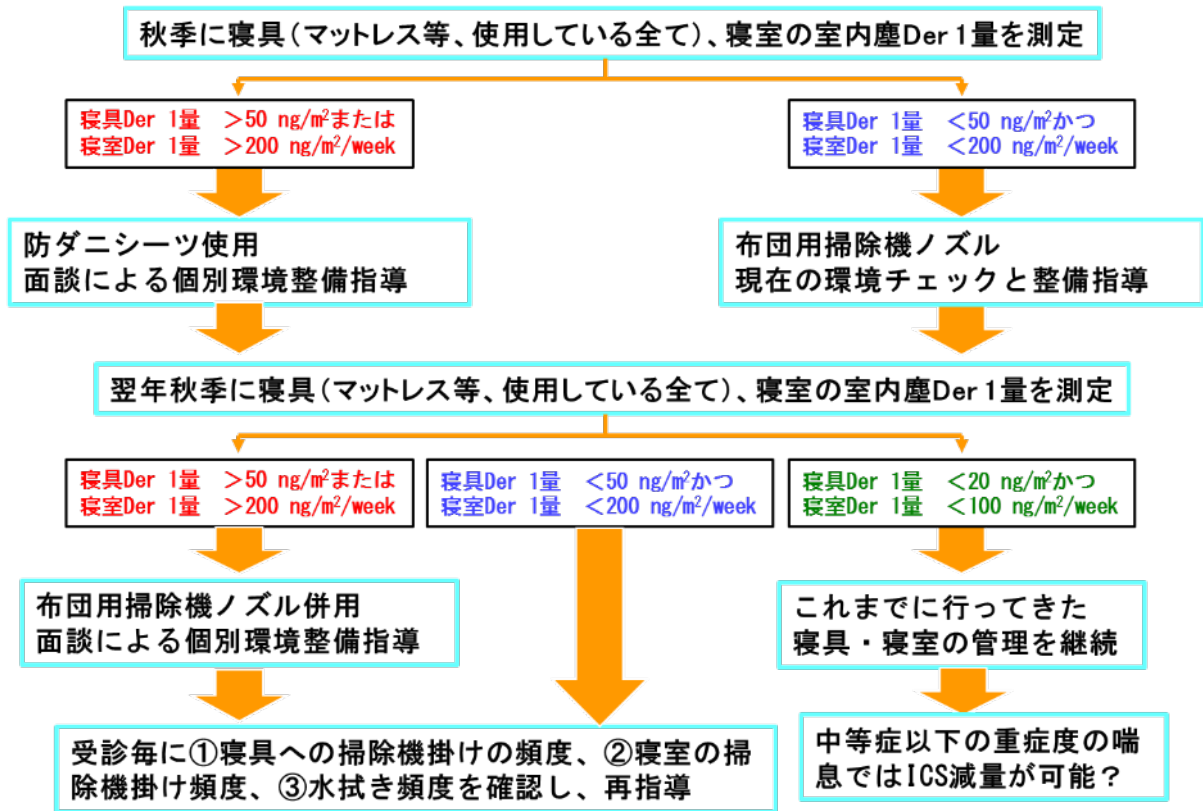


図 2 2 ・寝具・寝室の Der 1 量を減少させるための教育プログラム（手引き作成）



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。

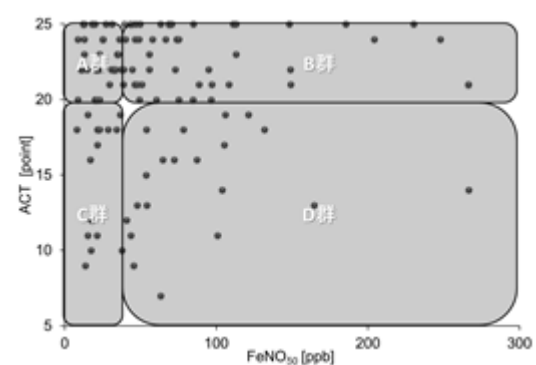
研究 2-4：未治療の喘息患者を対象に、治療前後における FeNO 及び PEF の日内変動の変化について検討した。

(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

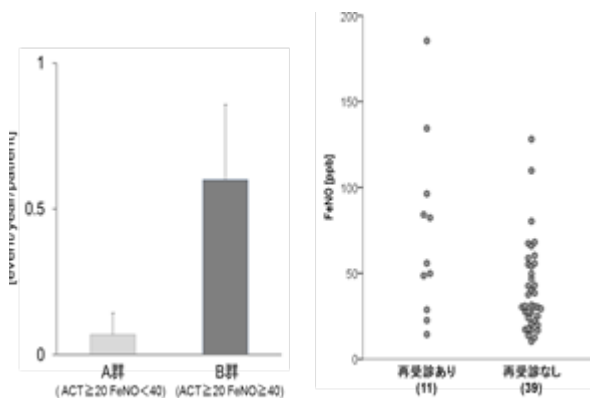
研究 1-1：喘息患者 88 人を対象に ACT および FeNO の cutoff 値をもとに4群に分類した (A群：27名、B群：35例、C群：12例、D群：14例) (図1)。



(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 ± 51.5 ppb vs 非再受診群 40.6 ± 25.7 ppb, $p=0.03$) (図3)。

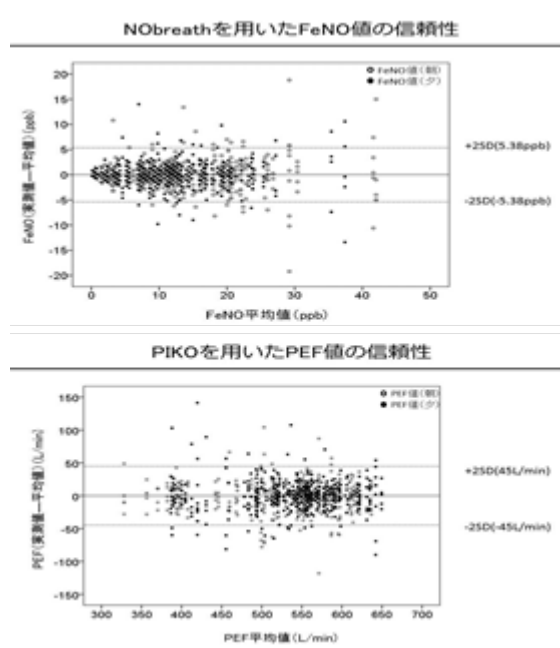


(図2) 増悪頻度の比較

(図3)再受診と FeNO 値の関係

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 ± 5.90 ppb) は夕の FeNO 値 (12.7 ± 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 ± 95.6 L/min) は夕方方の PEF 値 (522 ± 95.1 L/min) に比べて有意に低値であった ($p=0.002$) (図5)。

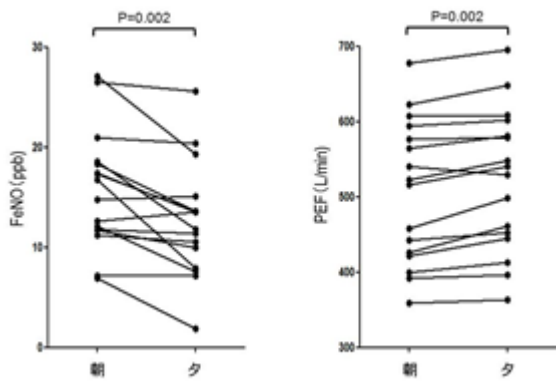
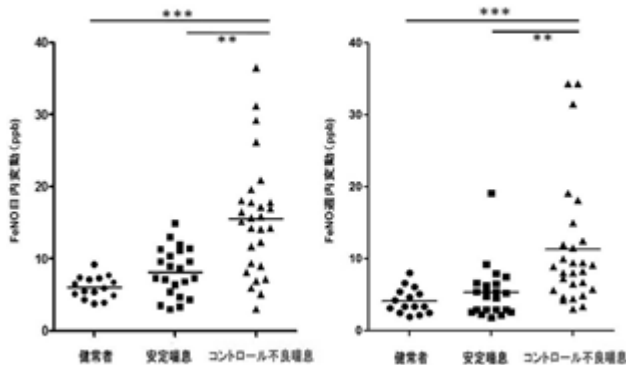


図 5) FeNO および PEF の日内変動

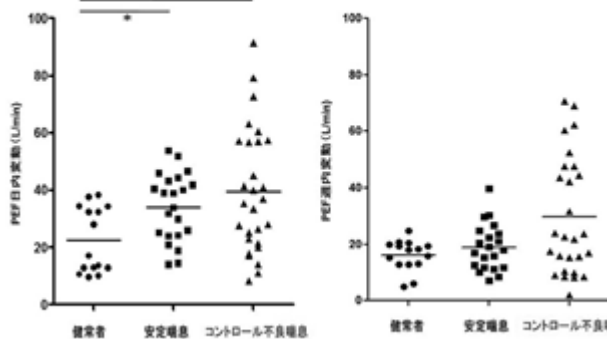
研究 2-3: コントロール不良喘息患者は安定喘息患者や健常者と比べて FeNO 日内・週内変動が有意に大きかった ($p < 0.01$) (図 6)。しかし、PEF の日内・週内変動幅に関しては喘息コントロール状態によって有意差はなかった (図 7)。

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 β 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)。

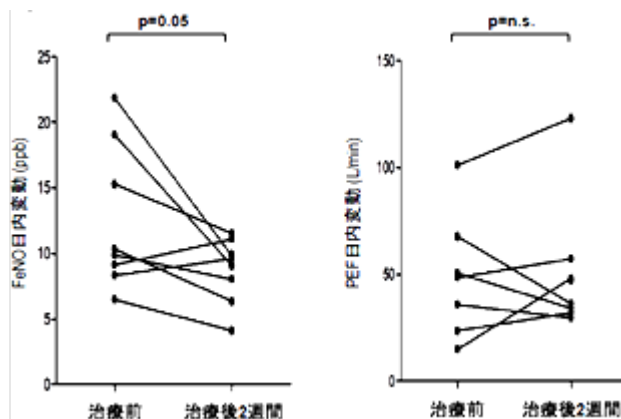


図 8) 治療介入前後の FeNO 及び PEF の日内変動

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 (H₂S) 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 (H₂S) 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 (H₂S) 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 ; H₂S) 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 ₁ ≥ 80%
95/94	113 (59.8%)
年齢 (歳)	中等症：60% ≤ FEV ₁ < 80%
61.5±14.6	51 (27.0%)
観察年数 (年)	重症：FEV ₁ < 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	
34/45/110	434±233 μg/日
アレルギー性鼻炎 (n)	軽症 377±214 μg/日
110 (58.2%)	
罹患年数 (年)	中等症：492±227 μg/日
21.1±14.0	
% pred FEV ₁ (%)	重症：676±279 μg/日
83.5±21.1	
FEV ₁ % (%)	ロイコトリエン拮抗薬投与 (n)
63.9±13.0	あり 123 (65.1%)
Vdot50/Vdot25	長時間作用性β ₂ 刺激薬投与 (n)
4.2±1.6	あり 87 (46.0%)
気道可逆性 (%)	テオフィリン薬投与 (n)
7.9±8.1	あり 55 (29.1%)
FeNO (ppb)	プレドニゾロン投与 (n)
48.2±37.1	あり 6 (3.2%)

FEV₁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、%FEV₁、気道可逆性などとFEV₁年間低下量は有意な相関関係を呈した。

FEV₁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：FEV₁年間低下量(性別)

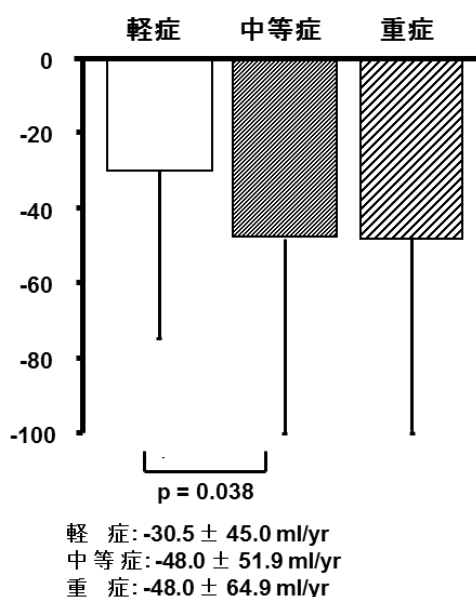


表2：FEV₁年間低下と各因子の相関

	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 ₁	0.167	0.022
FEV ₁ %	0.001	0.999
V50/V25	0.103	0.158
気道可逆性	0.328	< 0.001

FEV₁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、%FEV₁(<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 ₁	0.025	-0.075
Vdot50/Vdot25	0.148	0.113
可逆性	0.083	0.135
FeNO	-0.103	-0.218*
R ₅	0.227*	0.211*
R ₂₀	0.213*	0.261*
R ₅ -R ₂₀	0.182	0.114
X ₅	-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 X₅ (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 ₅	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)

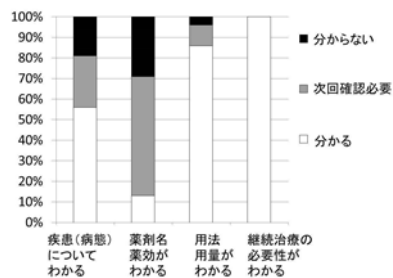
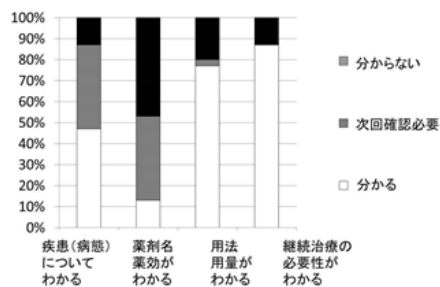


図 4 疾患・薬剤に関する認識度 (pMDI 32例)



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

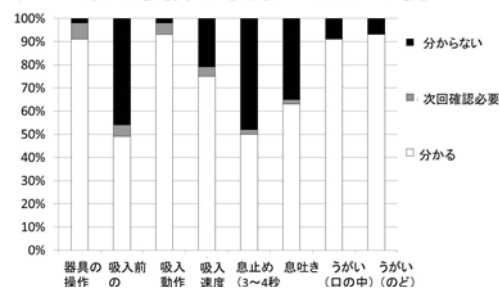
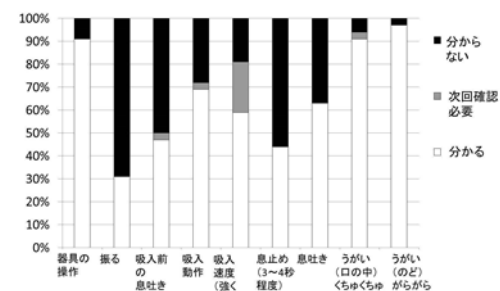
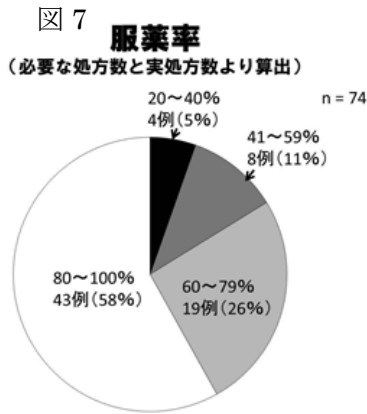


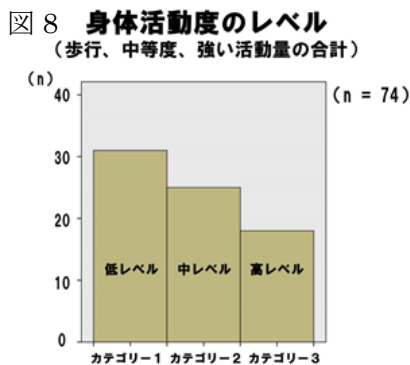
図 6 吸入手技の確認 pMDI 32例



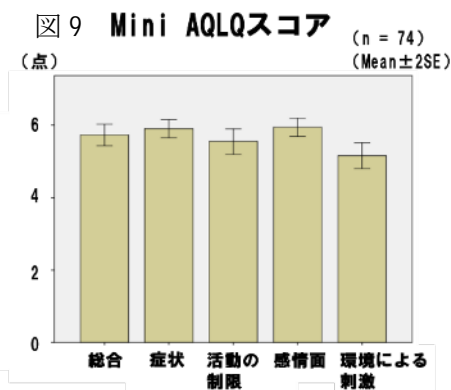
服薬率は、20~40%:5%、41~59%:11%、60~79%:26%、80~100%:58%と、約半数の患者が 80%以上であった(図 7)。



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）。



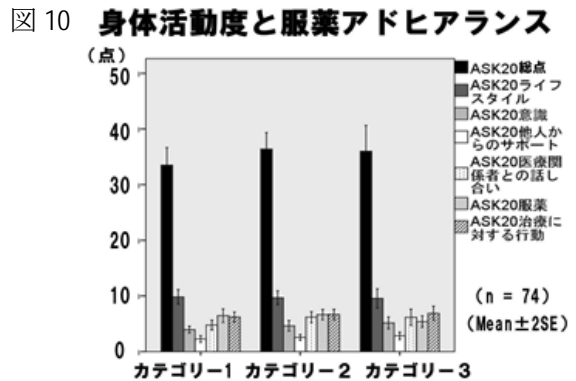
Mini AQLQ は、総合：5.7、症状：5.9、活動の制限：5.6、感情面：5.9、環境による刺激：5.2であった（図9）



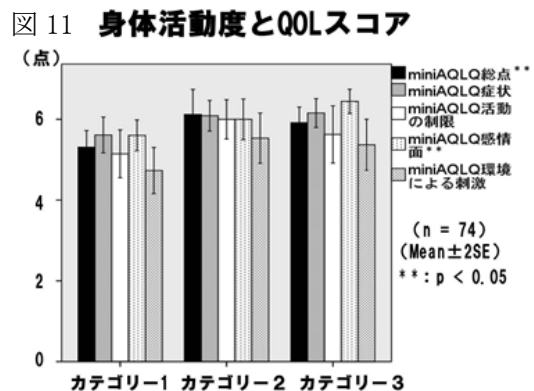
身体活動度レベルと吸入手技（吸入手技すべてのチェック項目の出来不出来を点数化）との関連性を検討すると、DPI 製剤使用者およびpMDI 製剤使用者ともに、それらの間に有意

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 ± 0.55 IU/mlと高く、陽性吸入抗原数は 5.05 ± 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 ± 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 ± 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 ± 1.39 と少ない。また血清logIgE値が 1.90 ± 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 γ 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 γ 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,

- Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M: The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy* 2012; 67(5):653-60
- 30) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Hizawa N. The opposite effect of the CCL5 gene on asthma and baseline FEV(1) in nonasthmatic healthy adults. *Allergol Int.* 2012; 61(1): 177-8
- 31) Hirai Y, Iyoda M, Shibata T, Kuno Y, Kawaguchi M, Hizawa N, Matsumoto K, Wada Y, Kokubu F, Akizawa T. IL-17A stimulates granulocyte colony-stimulating factor production via ERK1/2 but not p38 or JNK in human renal proximal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302(2):F244-50
- 32) Hattori T, Konno S, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Shigehara K, Shijubo N, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M: Total serum IgE levels and atopic status in patients with sarcoidosis. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(1): 90-4
- 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) 檜澤伸之. 気道炎症をターゲットとした喘息の治療戦略: 教育セミナー14 : 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2013: 横浜
- 4) 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*
- 5) H Yamada, Y Yatagai, H Masuko, T 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*
- 6) 檜澤伸之. 成人喘息のフェノタイプ : クラスタ解析と遺伝因子: 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 8, 2013: 横浜
- 7) 檜澤伸之. Phenotype に基づく喘息診療: 第53回日本呼吸器学会総会イブニングシンポジウム 1 気管支喘息・COPD 治療へのアプローチ～ICS/LABA 配合剤の可能性, 2013: 東京
- 8) Hizawa N. Asthma phenotypes in Japanese adults and their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes: The 53rd Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society 2013 International Symposium “Phenotype to genotype of asthma and COPD”
- 9) Y Yatagai, H Masuko, H Yamada, Y Kaneko, T Sakamoto, H Iijima, T Naito, E Noguchi, T Hirota, M Tamari, Y Imoto, T Tokunaga, S Konno, M Nishimura, N Hizawa. Genome-Wide Association Study Of Serum Total IgE Levels In The Japanese Population Identifies A Novel Responsible Locus In HLA Class I Region. *ATS 2013 International Conference, Denver, USA*
- 10) H Yamada, Y Yatagai, H Masuko, Y

Kaneko, T Sakamoto, H Iijima, T Naito, E Noguchi, T Hirota, M Tamari, N Hizawa. A Genomewide Association Study In Healthy Japanese Adults Replicated The Previously Reported Susceptibility Genes To Airflow Limitation. ATS 2013 International Conference, Denver, USA

- 11) 檜澤伸之. 喘息難治化における遺伝因子の役割, 第 23 回国際喘息学会日本・北アジア部会シンポジウム 4 喘息難治化因子とその対策, 2013: 東京
- 12) 檜澤伸之. 遺伝的要因から見た喘息と COPD の分子病態. 第 52 回日本呼吸器学会総会教育講演, 2012 年: 神戸
- 13) 檜澤伸之. 気管支喘息の多様性. 成人喘息病態の多様性. 第 52 回日本呼吸器学会総会イブニングシンポジウム 2012 年: 神

戸

- 14) 檜澤伸之, 阿野哲士, 森島祐子. ステロイドの作用機序と治療抵抗性のメカニズム. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 2012 年: 大阪
- 15) 檜澤伸之. アレルギー疾患の遺伝子解析—その臨床的意義を考える—. 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

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

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。(1) 乳幼児喘息早期診断のための質問票作成では、“かぜでゼーゼー”、“運動でゼーゼー” および“家族の喘息歴”が重要項目であった。(2) 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（day 30）で、増加する傾向がみられた。すなわち 11 例中 7 例で増加した。一方、IgG4 値は 11 例中 2 でしか増加しなかった。IgE 値は全例で減少し、増加する症例はなかった。さらに、遺伝子型でみると LTC4S (A-444C) 遺伝子が野生型の方が、変異型に比べて Treg 比率の増加が大きい傾向が示された。また、IL-13 (R110Q) 遺伝子が野生型の方が、変異型に比べて IgG4 の増加傾向がみられた。次に、別の症例 11 例で、使用後 3～6 か月(day 90-180)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。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。

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

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。

B. 研究方法

(1) 乳幼児喘息の早期診断のための質問票を作成した。(2) 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、図 1）を作成し、その治療法

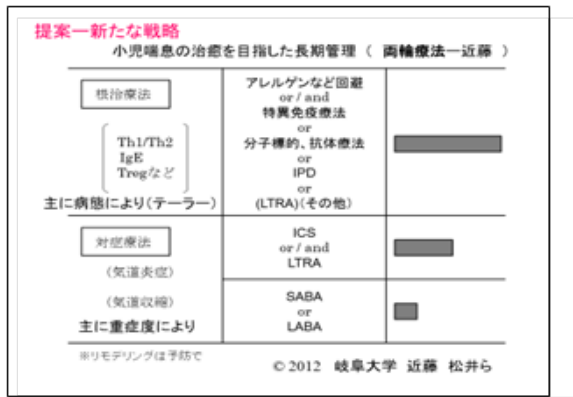


図1 両輪療法—近藤

C. 研究結果

- (1) 乳幼児喘息早期診断のための質問票作成では、“かぜでゼーゼー”、“運動でゼーゼー”および“家族の喘息歴”が重要項目であった。
- (2) 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ルを作成して、検討した (表1、図2)。

表1 対象および方法

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

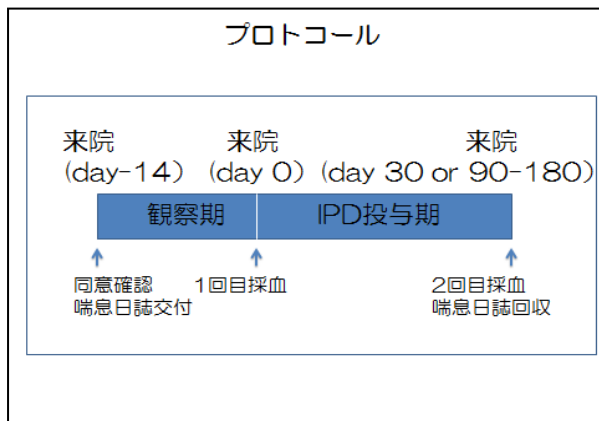


図2 プロトコル

そのプロトコルは、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。

倫理委員会の承認を得て、まず、11例で使用1か月(day 30)で検討された。その結果(表2, 3)、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。すなわち11例中7例で増加した。一方、IgG4値は11例中2でしか増加しなかった。IgE値は全例で減少し、増加する症例はなかった。

さらに、遺伝子型でみるとLTC4S(A-444C)遺伝子が野生型の方が、変異型に比べてTreg比率の増加が大きい傾向が示された。また、IL-13(R110Q)遺伝子が野生型の方が、変異型に比べてIgG4の増加傾向がみられた。

次に、別の症例11例で、使用後3~6か月(day 90-180)でみたところ、Th1/Th2比が増加する症例が多かった(表4, 5)。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2 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍) 1か月

	LTC4S (A-444C)	Th2サイトカイン阻害薬投与前後(1か月)の変化(倍)							
		IgE	IgG4	Th1	Th2	Th1/Th2	Th17	Treg (FoxP3)	Treg (CD4)
野生	AA	0.74	1.00	0.65	0.65	1.00	1.64	1.36	1.14
	AA	0.93	0.92	1.00	1.35	0.75	1.22	0.78	0.67
	AA	0.97	0.55	1.04	2.5	0.42	1.04	1.30	1.19
	AA	0.86	0.94	0.94	0.92	1.02	1.51	1.20	1.27
	AA	0.84	0.94	0.67	0.74	0.90	0.97	1.54	1.27
	AA	0.79	1.21	1.17	0.85	1.34	1.05	1.00	0.99
	平均	0.87	0.93	0.91	1.17	0.91	1.24	1.16	1.09
変異	CC	0.97	0.82	0.78	0.86	0.89	1.08	1.14	1.10
	AC	0.95	0.82	1.09	1.17	0.94	1.36	1.00	1.06
	AC	0.90	0.86	1.21	1.24	0.97	1.33	1.16	1.10
	AC	0.76	0.86	0.86	2	0.42	0.68	0.69	0.78
	AC	0.57	1.33	0.83	0.65	1.25	0.73	1.11	1.13
	AC	0.57	1.33	0.83	0.65	1.25	0.73	1.11	1.13
	平均	0.82	0.94	0.96	1.19	0.89	1.04	1.02	1.03

表3 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍) 1か月

Th2サイトカイン阻害薬投与前後(1か月)の変化(倍)									
IL-13 (R110Q)	IgE	IgG4	Th1	Th2	Th1/Th2	Th17 (リンパ)	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Treg (CD4)
野生	GG	0.74	1.00	0.65	0.65	1.09	1.64	1.36	1.14
	GG	0.93	0.92	1.00	1.35	0.75	1.22	0.78	0.67
	GG	0.97	0.82	0.78	0.86	0.89	1.08	1.14	1.10
	GG	0.53	1.33	0.83	0.65	1.25	0.73	1.11	1.18
	GG	0.79	1.21	1.17	0.85	1.34	1.05	1.00	0.99
	平均	0.79	1.06	0.89	0.87	1.05	1.14	1.08	1.00
変異	GA	0.97	0.55	1.04	2.5	0.42	1.04	1.10	1.19
	GA	0.96	0.94	0.94	0.92	1.02	1.51	1.20	1.27
	GA	0.95	0.82	1.09	1.17	0.94	1.36	1.00	1.06
	GA	0.90	0.86	1.21	1.24	0.97	1.33	1.16	1.10
	AA	0.76	0.86	0.85	2	0.42	0.68	0.69	0.78
	AA	0.84	0.94	0.67	0.74	0.99	0.97	1.54	1.27
	平均	0.96	0.89	0.97	1.43	0.78	1.15	1.11	1.11

表4 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍) 3-6か月

Th2サイトカイン阻害薬投与前後(3-6か月)の変化(倍)									
LTC4S (A-444C)	IgE	IgG4	Th1/Th2	Th1	Th2	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Th17 (%Gated)	Th17 (%Total)
野生	AA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	0.60
	AA	0.68	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	2.00
	AA	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43
	AA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00
	AA	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51
	AA	1.50	1.00	0.94	1.24	1.31	0.87	0.83	1.33
	平均	0.94	1.16	0.96	1.08	1.35	0.98	0.945	0.95
変異	AC	0.53	2.34	0.86	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20
	AC	0.60	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88
	AC	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.69	0.63	1.74
	AC	1.53	0.91	1.18	1.47	1.25	0.74	0.73	0.32
	AC	1.40	0.86	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83
	平均	1.14	1.17	1.29	1.08	0.91	0.91	0.914	1.99

表5 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化(倍) 3-6か月

Th2サイトカイン阻害薬投与前後(3-6か月)の変化(倍)									
IL-13 (R110Q)	IgE	IgG4	Th1/Th2	Th1	Th2	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Th17 (%Gated)	Th17 (%Total)
野生	GG	0.68	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	2.00
	GG	0.60	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88
	GG	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43
	GG	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.69	0.63	1.74
	GG	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51
	GG	1.53	0.91	1.18	1.47	1.25	0.74	0.73	0.32
	平均	0.96	1.08	1.10	1.08	1.24	0.94	0.87	0.88
変異	GA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	0.60
	GA	0.53	2.34	0.86	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20
	GA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00
	GA	1.40	0.86	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83
	GA	1.50	1.00	0.94	1.24	1.31	0.87	0.83	1.33
	平均	1.12	1.27	1.13	1.08	1.05	0.95	1.00	2.08

D. 考察、E. 結論

(1) 乳幼児喘息早期診断のための質問票作成では、“かぜでゼーゼー”、“運動でゼーゼー”および“家族の喘息歴”が重要項目であった。

(2) 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、検討を開始した。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 の比率が増加傾向をしたこと、および、Th1/Th2 比率が増加傾向を示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。

なお、ロイコトリエン受容体拮抗薬の軽快、治癒への効果についても検討をすすめている。

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
 - 12) Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Murase K, Kanoh H, Kato Z, Kaneko H, Seishima M, Kondo N: In vitro analysis of the functional effects of an NLRP3 G809S variant with the co-existence of MEFV haplotype variants in atypical autoinflammatory syndrome. *J Clin Immunol* 2013; 33: 325-334
 - 13) 近藤直実. IgE 抗体産生のメカニズム : 遺伝素因と環境の影響 (特集 アレルギー疾患における特異抗体の意義) -- (免疫学的側面). *アレルギー・免疫* 2013; 20: 14-23
 - 14) 近藤直実. アレルギー疾患に対する免疫療法の基礎的背景 (特集 アレルギー疾患に対する免疫療法の効果と展望). *臨床免疫・アレルギー科* 2013; 60: 161-168
 - 15) Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kawamoto N, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Funasaka T, Nakano H,

- Wong RW, Shirakawa M, Kondo N. TRAM is involved in IL-18 signaling and functions as a sorting adaptor for MyD88. *PLoS One* 2012; 7:e38423
- 16)Nada M, Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Kamatari YO, Tsutsumi N, Shirakawa M, Kondo N. Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling. *Mol Immunol* 2012; 52:108-116
- 17)Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, Kondo M, Kawamoto M, Matsui E, Teramoto T, Kasahara K, Bai C, Zhang G, Omoya K, Matsukuma E, Morimoto M, Suzuki H, Aoki Y, Kimura T, Nada M, Morita H, Tokumi T, Takemura M, Seishima M, Shiraki M, Iwasa S, Kondo N: Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 116-125
- 18)Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N: Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin -associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol* 2012; 32:221-229
- 19)Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kubota K, Yamamoto T, Matsui E, Teramoto T, Fukao T, Kasahara K, Kondo N: Structural property of soybean protein P34 and specific IgE response to recombinant P34 in patients with soybean allergy. *Int J Mol Med* 2012; 29:153-158
- 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)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)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)
- 4)松井永子: S1-4. アレルギー発症のテーラーメイド予知予防. 日本アレルギー学会春季臨床大会(第 25 回)(2013 年 5 月 11 日~12 日, 横浜)
- 5)近藤直実: SS7-2. 小児喘息の治癒を目指した新たな戦略—根治療法と対症療法の両輪療法. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 25 回)(2013 年 5 月 11 日~12 日, 横浜)
- 6)松井永子: ES2-1. 発症予防の遺伝子ターゲット. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 25 回)(2013 年 5 月 11 日~12 日, 横浜)
- 7)近藤直実: 喘息・アレルギーのテーラーメイド医療. 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会(第 30 回)(2013 年 6 月 8 日~9 日, つくば市)
- 8)近藤直実: アレルギー診療の連携 臨床各分野間の相互理解と現状 小児喘息から成人喘息治療への移行. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 24 回) (2012 年 5 月 12 日~13 日, 大阪)
- 9)松井永子, 木全かおり, 篠田紳司, 金子英雄, 加藤善一郎, 近藤直実: 気管支喘息のテーラーメイド的予知および予防指

導の試み. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 24 回) (2012 年 5 月 12 日～13 日, 大阪)

10)川本典生, 深尾敏幸, 金子英雄, 川本美奈子, 松井永子, 平山耕一郎, 岩砂眞一, 近藤直実: 臍帯血を用いた出生コホート研究 3 歳のアレルギー性鼻炎の発症に関わる因子の検討. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 24 回) (2012 年 5 月 12 日～13 日, 大阪)

11)近藤直実: 小児気管支喘息の寛解と治癒を獲得するために 新たな戦略. 日本小児アレルギー学会 (第 49 回) (2012 年 9 月 15 日～16 日, 大阪)

12)川本典生, 山本崇裕, 大西秀典, 大塚博樹, 寺本貴英, 森本将敬, 伊藤裕子, 後藤加寿美, 臼井新治, 久保田一生, 加藤善一郎, 近藤直実: 末梢血のサイトカインプロファイルから見た高 IgE 症例のスクリーニングについての検討. 日本小児アレルギー学会 (第 49 回) (2012 年 9 月 15 日～16 日, 大阪)

13)Norio Kawamoto, Hidenori Ohnishi, Naomi Kondo and Jack Strominger. The Role of Myeloid Cells in the Generation of Regulatory T cells Induced by Amino Acid Copolymers. Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology (2012 年 10 月 19 日～21 日, 台湾)

14)Hidenori Ohnishi, Naotaka Tsutsumi, Takahiro Yamamoto, Hidehito Tochio, Zenichiro Kato, Kazuo Kubota, Masahiro Shirakawa and Naomi Kondo. The Functional Assessments of Mutational Effect of Human IRAK4 and MyD88 Gene Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology 2012 (2012 年 10 月 19 日～21 日, 台湾)

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

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。

呼吸機能低下と関連するフェノタイプの検討では、発症年齢、末梢血好酸球数、ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE、コナヒョウヒダニ特異的 IgE 値、スギ特異的 IgE 値を変数として、Ward 法によるクラスター解析を行った。年少発症で複数の吸入アレルギーに対する特異的 IgE が低値であるクラスターでは、%1 秒量が低かった。

好酸球性気道炎症に関連するフェノタイプの検討では、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 個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患者を、臨床症状、所見、アレルギー検査、呼吸機能検査などの多数の因子によりクラスター解析し、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。

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小児期発症気管支喘息患者を対象に以下の検討を行った。

1) 呼吸機能低下と関連するフェノタイプの同定

平成 24 年度は 141 名、平成 25 年度は 184 名の患者において、発症年齢、末梢血好酸球数、ヤケヒョウヒダニ特異的 IgE、コナヒョウヒダニ特異的 IgE 値、スギ特異的 IgE 値を変数として、Ward 法によるクラスター解析を行った。得られたクラスター間において、呼吸機能に差異を認めるか検討した。

2) 好酸球性気道炎症に関連するフェノタイプの同定

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 microRNA(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)

それぞれの検討は、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

1)呼吸機能低下と関連するフェノタイプの同定

平成 24 年度の検討では 6 つのクラスターが同定され、複数の吸入アレルゲンに対する特異的 IgE が高値であるクラスターは、他のクラスターと比較して、気管支喘息の重症度は低かった。また、年長発症で特異的 IgE が

低いクラスターでは、%1 秒量が低かった。

平成 25 年度の検討では、7 つのクラスターが同定され、年少発症で複数の吸入アレルゲンに対する特異的 IgE が低値であるクラスターでは、%1 秒量が低かった。

2)好酸球性気道炎症に関連するフェノタイプの同定

平成 26 年度の検討では 2 つのクラスターが同定された。

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 個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

1)呼吸機能低下と関連するフェノタイプの同定

多くの小児期発症気管支喘息の患者は、吸入抗原に対する特異的 IgE が陽性であり、アトピー型と判定されるが、特異的 IgE の多寡には多様性がある。本研究では、特異的 IgE が陽性ではあるが低く、閉塞性呼吸障害を認めるフェノタイプがあることが示唆された。

2)好酸球性気道炎症に関連するフェノタイプの同定

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、アレルゲン感作パターン、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、呼吸機能低下や好酸球性気道炎症の多寡と関連するフェノタイプが存在する。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。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)Inoue Y, Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. *Front Microbiol* 2013; 4:391
- 2)井上祐三朗. 小児科—乳幼児反復性喘鳴(乳児喘息)へのエンドタイプを用いた早期介入 [Pro/Pro]. *日本医事新報* 2015; 4737

2.学会発表

- 1)井上祐三朗、山本健、山出史也、有馬孝恭、鈴木洋一、下条直樹、河野陽一. 小児期発症気管支喘息のクラスター解析によるフェノタイプ調査. 第63回日本アレルギー

—学会秋季学術大会. 2013:東京

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

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

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

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

要 旨

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

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

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

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

A. 研究目的・背景

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

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

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

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

B. 研究方法

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

(第130024号)、次いで各研究施設で承認された。

【対象】

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

【評価指標】

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

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

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

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

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

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

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

【測定】

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

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

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

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

【解析】

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

C. 研究結果

【患者背景】

各指標の平均値を記載する。

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

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

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

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

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

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

【クラスター解析】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

E. 結論

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

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

図1. クラスター別のコントロール状態と炎症背景

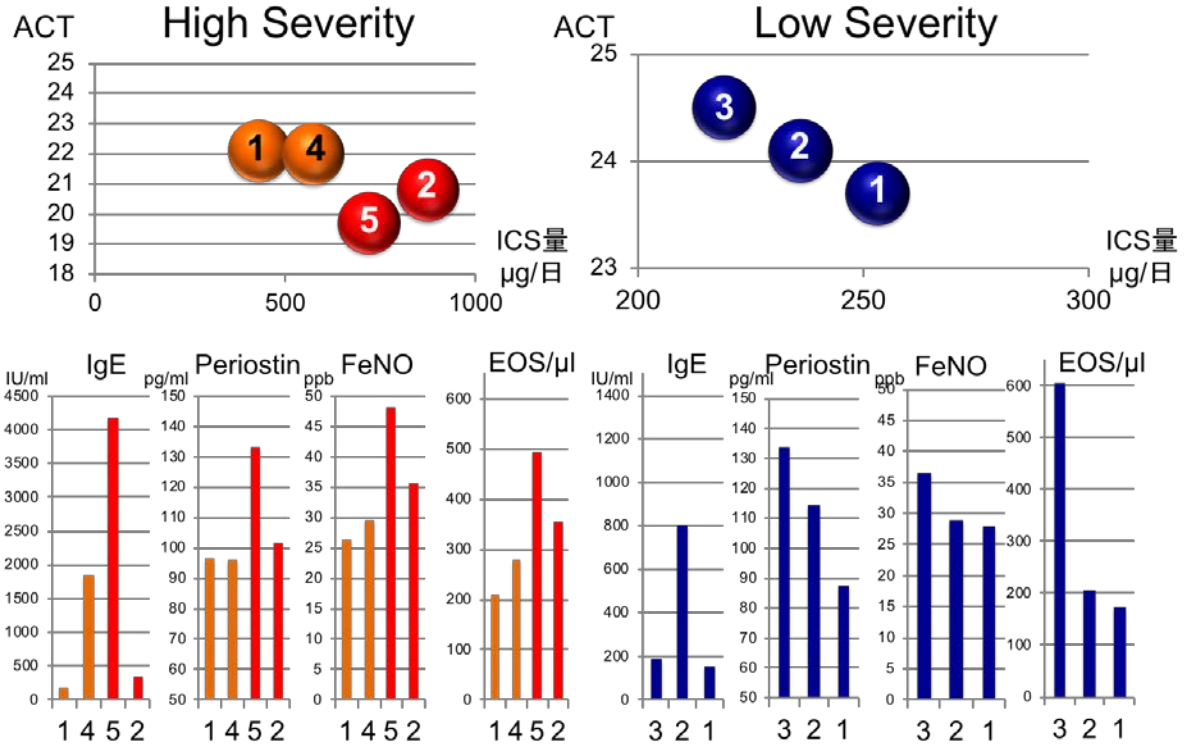
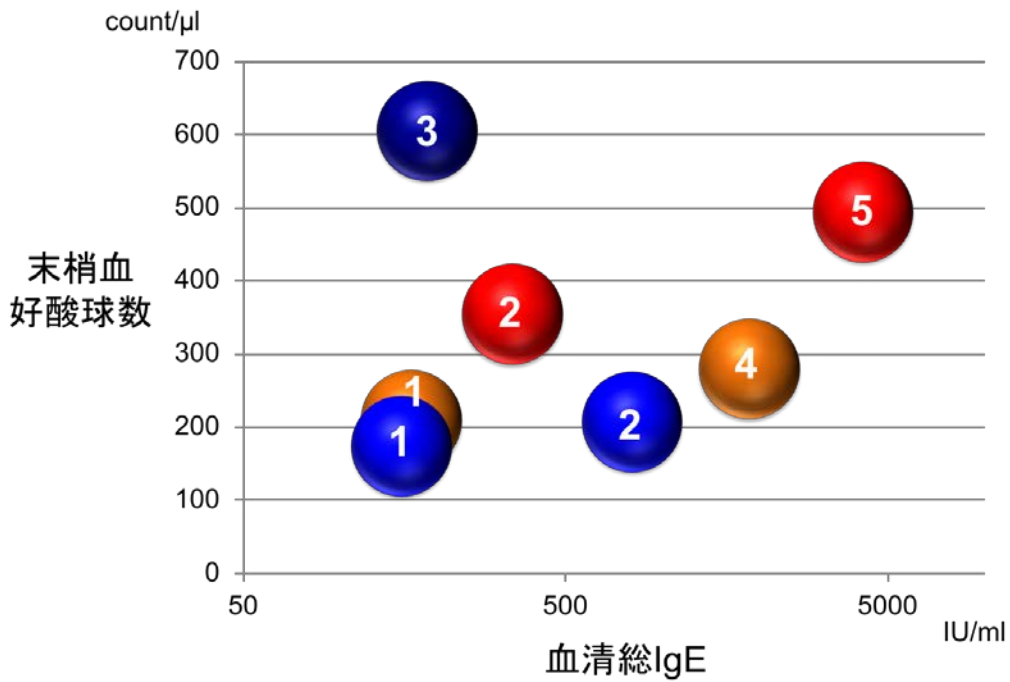


図2. クラスター別の炎症背景の特徴



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

表1. クラスター別の患者背景

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

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

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
（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）

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証明した。本研究では、同結果を前方視的試験によって検証した（研究①）。その結果、総 IgE の変化値（ Δ IgE）は各喘息重症度間で差を認めなかった。同様に、観察期間中に急性増悪のあった群となかった群においても Δ IgE に差を認めなかった。以上より今回の前方視的試験では総 IgE 値の経時的変化と重症度には関連性が認められなかった。

諸外国から報告されている黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 抗体（SEA-IgE）に対する特異的 IgE と喘息コントロールとの関係について検討した（研究②）。その結果、SEA-IgE 陽性群の喘息コントロールは陰性群よりも喘息コントロールが悪いことが判明した。また、SEA-IgE 陽性群では呼気 NO が陰性群と比較し有意に高値を示していた。以上より、SEA-IgE は気道炎症を悪化させることにより喘息コントロールを悪化させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

研究①：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 年間に於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（Respir Res. 2014 Nov 20; 15(1): 144）。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。

研究②：黄色ブドウ球菌から産生されるエンテロトキシン（Staphylococcus aureus enterotoxin）に対する IgE 抗体（SEA-IgE）は、重症の喘息患者群において非重症喘息患者群より上昇していることが欧米から報告されている（J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 1131-2.）。しかし、本邦の喘息患者における SEA-IgE と喘息病態に関する詳細な報告はない。そこで我々は、当院に通院加療中の喘息患者における、SEA-IgE 陽性患者の患者背景を調査し、加えてそのサブタイプ

（SEA-IgE と SEB-IgE）と喘息コントロールレベルとの関連性について検討した。

B. 研究方法

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。

研究①：昭和大学病院に定期的に通院中の喘息患者 141 名を対象とした。平均年齢は 58.3 ± 14.0 歳で、男性が 61 名（43.02%）であった。対象患者を登録時に血液検査、呼吸機能検査などを実施し、3 年後に再度血液検査を行い経時的な IgE 値の変化（ Δ IgE）について検討を行った。

研究②：昭和大学病院に定期的に通院中の喘息患者 172 名から末梢血を採取し SEA-IgE と SEB-IgE を測定した。SEA-IgE および SEB-IgE とともにクラス 1 以上（> 0.35 kU/L）を陽性とし、それぞれ陽性群と陰性群を比較検討した。喘息コントロールは過去 1 か月間の GINA のコントロール評価表に準じて評価

を行った。

研究①および②：有意差検定は JMP10 (SAS Institute Inc.) を用いて実施し、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

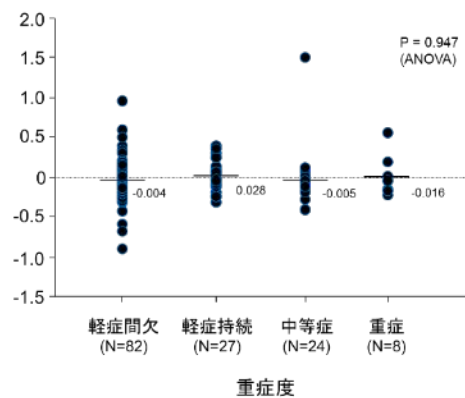
研究①：各種患者背景因子と重症度との関連性を表 1-1 に示す。(症状のみの) 重症度が軽症持続型以上を示した患者を重症としたところ、関連性を認めたものは性別 (女性) であった。また、ペットも有意差は得られなかったが高いオッズ比 (OR = 2.28) を示した。

表1-1. 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

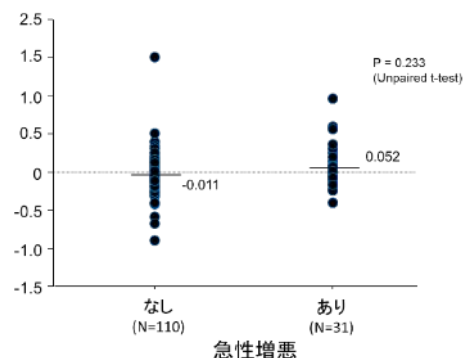
血清総 IgE 値を log 変換した値の 3 年間ににおける変化値 ($\Delta \log \text{IgE}$) を (症状のみの) 重症度別に示す (図 1-1)。過去の我々の報告とは異なり、各群間に有意差は認められなかった。軽症間欠型と軽症持続型以上の 2 群に分けた場合、 $\Delta \log \text{IgE}$ は軽症間欠型が -0.004 で軽症持続型以上が 0.013 であったが、同様に有意差は得られなかった。

図1-1. 重症度別 $\Delta \log \text{IgE}$



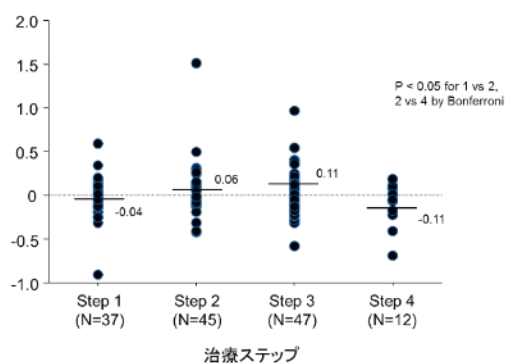
予約外の受診、救急センターの受診、全身性ステロイドの 3 日以上連続投与を急性増悪と定義した場合、観察期間 (3 年間) における急性増悪あり群の $\Delta \log \text{IgE}$ の平均値は 0.052 で、なし群の -0.011 と比較し高い傾向を示したが有意差は認めなかった (図 1-2)。

図 1-2. 急性増悪の有無と $\Delta \log \text{IgE}$ の関連性



治療ステップ別の $\Delta \log \text{IgE}$ を図 1-3 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 1-3. 治療ステップ別 $\Delta \log \text{IgE}$



研究②: 対象患者 172 名中 28 名が SEA-IgE 陽性を示し、38 名が SEB-IgE 陽性を示した。それぞれ陽性群と陰性群を背景因子で比較すると、SEA-IgE 陽性群は平均年齢が若く、アトピー性皮膚炎・ペットを飼育している患者が多く、総 IgE 値も高値を示した (表 2-1)。一方、SEB-IgE 陽性群は性別で男性が多く、アトピー性皮膚炎を合併している患者が多く、総 IgE 値も高値を示した (表 2-2)。

表2-1. SEA-IgE陽性患者群と陰性患者群の背景因子

	SEA IgE 陽性 (n=28)	SEA IgE 陰性 (n=144)	p value
年齢 (歳), 平均±SD	49.5±2.8	57.5±1.2	0.01
男性, n (%)	15 (53.6)	57 (39.6)	n.s.
BMI, 平均±SD	23.4±0.6	22.7±0.3	n.s.
発症年齢 (y), 平均±SD	21.9±3.8	34.2±1.7	n.s.
罹患年数 (y), 平均±SD	27.2±3.2	23.2±1.4	n.s.
アレルギー性鼻炎, n (%)	14 (50.0)	68 (47.2)	n.s.
花粉症, n (%)	11 (39.2)	73 (50.7)	n.s.
アトピー性皮膚炎, n (%)	9 (32.1)	8 (5.6)	0.033
喫煙, curr / ex / never (%)	14.3 / 32.1 / 53.6	5.5 / 26.4 / 68.1	n.s.
Pet飼育 (%)	12 (42.7)	35 (24.7)	0.043
総IgE	3538.4±405.1	348.4±178.6	< 0.001
好酸球比率	6.4±0.8	5.4±0.3	n.s.

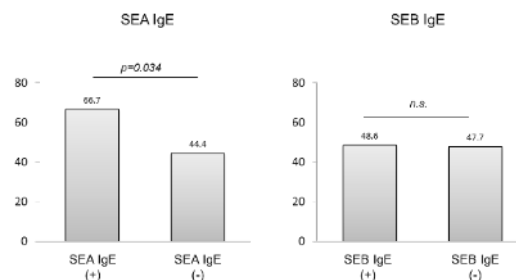
表2-2. SEB-IgE陽性患者群と陰性患者群の背景因子

	SEB IgE 陽性 (n=38)	SEB IgE 陰性 (n=134)	p value
年齢 (歳), 平均±SD	56.3±2.5	56.2±1.3	n.s.
男性, n (%)	22 (57.9)	50 (37.3)	0.023
BMI, 平均±SD	23.3±0.6	22.8±0.3	n.s.
発症年齢 (y), 平均±SD	28.4±3.3	33.3±1.8	n.s.
罹患年数 (y), 平均±SD	27.6±2.7	22.9±1.4	n.s.
アレルギー性鼻炎, n (%)	21 (55.3)	61 (45.5)	n.s.
花粉症, n (%)	15 (39.5)	69 (51.5)	n.s.
アトピー性皮膚炎, n (%)	8 (21.1)	9 (6.7)	0.009
喫煙, curr / ex / never (%)	10.5 / 34.2 / 55.2	5.9 / 25.3 / 68.7	n.s.
Pet飼育 (%)	15 (39.4)	32 (23.9)	n.s.
総IgE	2670.2±365.1	356.6±194.4	<0.001
好酸球比率	5.5±0.7	5.6±0.4	n.s.

喘息コントロールレベルを比較すると、SEA-IgE 陽性患者群では陰性群と比較して

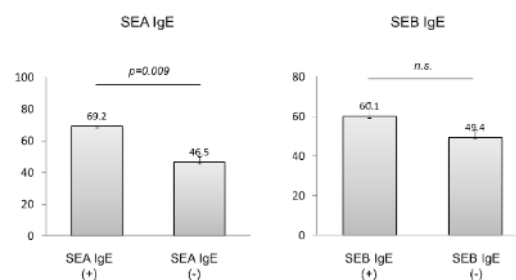
喘息コントロール不十分および不良の患者が多かったが、SEB-IgE に関しては陽性群と陰性群とで有意な差を認めなかった (図 2-1)。多変量解析を行っても SEA-IgE は喘息コントロール不良と関連性を認めたが SEB-IgE では認めなかった (図表なし)。

図 2-1. 喘息コントロール不十分および不良の割合



SEA-IgE 陽性患者群では陰性群と比較して呼気中 NO 濃度が有意に高値を示した (図 2-2)。一方、SEB-IgE 陽性患者群と陰性患者群では有意差は認められなかった。

図2-2. 呼気NO (ppb)



D. 考察

研究①: 本研究では過去に我々が前方視的研究で得られた現象の検証は出来なかった。原因の一つとして治療との関連が考えられる。過去の治療と近年の治療を比較し、抗炎症効果に関しては著しい進歩がある。今回の患者群では、ステップ 4 の治療を受けていた患者の ΔIgE は他の群と比較し低いものであり、これは強度な抗炎症治療が IgE 値を低下させたと考えられる。また、本研究ではペットの飼育が ΔIgE を上昇させることが証明された。ペット飼育は重症度とも関連性が示されており、IgE (の変化) と喘息重症度を考える上で重要な因子であると考えられる。

研究②：本調査では、SE-IgE を有する患者群では、男性、アトピー性皮膚炎に罹患している患者、ペットの保有者が多く認められ、これらより、SE-IgE の存在は環境因子特にアトピーを誘導するダニ抗原に強く影響を受ける可能性が示唆された。実際、SE-IgE はアトピー性皮膚炎の罹患と関係があり、重症度と相関することが報告されている (Allergy 2000, 55, 641-646)。本研究では、SEA-IgE が喘息のコントロールに影響を及ぼすことが証明された。これは SEB-IgE がコントロールに影響を及ぼすアトピー性皮膚炎と異なる点であり、喘息においては世界で初めての報告となった。同様に、喘息コントロールレベルのみでなく、ACT スコアも SEA-IgE 陽性群と陰性群では有意差を持って陽性群が低下しており、一方、SEB-IgE 陽性群と陰性群では有意差を認めなかった。

今回の調査では、SEA-IgE 陽性患者群では陰性群と比較して呼気中 NO 濃度が有意に高値を示した。今回、喀痰中の好酸球を測定できなかったため、傍証は得られていないが、SEA-IgE 陽性患者群では陰性群と比較して気道の好酸球性炎症が強いことが示唆された。このことが、コントロール不十分に関連している可能性が考えられる。

E. 結論

喘息患者において、黄色ブドウ球菌から産生されるエンテロトキシン (Staphylococcus aureus enterotoxin) に対する IgE 抗体 (SE-IgE)、特に SEA-IgE は喘息症状コントロールに影響を及ぼす可能性が示唆される。特に、気道炎症に関連していると考えられる。また、総 IgE 値の経時的変化と重症度には関連性が認められなかった。その原因としては、治療の進歩、特に抗炎症治療の進歩が関与していると考えられる。

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 ;15(1):144

- 2) 山口宗大, 田中明彦, 横江琢也, 橋本直方, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 水間紘子, 大脇理子, 足立満. 喘息コントロールに影響を与える季候についての検討. *アレルギー* 2013; 62(2): 171-178
- 3) 田中明彦, 足立満. 【気管支喘息: 診断と治療の進歩】 概念 治療の変遷. *日本内科学会雑誌* 2013; 102(6): 1327-1332
- 4) Homma T, Kurokawa M, Matsukura S, Yamaguchi M, Adachi M. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013; pii: S1684-1182
- 5) 田中明彦, 横江琢也, 橋本直方, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 山口宗大, 水間紘子, 大脇理子, 足立満. ガイドラインに基づく軽症喘息患者の治療目標の設定. *呼吸* 2012; 31(12): 1148-1154
- 6) 足立満, 田中明彦. 気管支喘息治療最近の話題 —抗 IgE 抗体治療を中心として—. *日本内科学会雑誌* 2012; 101(3): 689-93
- 7) Tanaka A, Minoguchi K, Pawankar R, Adachi M. Asthma in Patients With Japanese Cedar Pollinosis. *World Allergy Organization Journal* 2012; 5: S218-S222

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, 平井邦明, 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, 平井邦明, 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
- 8) 田中明彦, 神野恵美, 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. 喘息患者の長期管理における増悪予知因子に関する検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013 年. 東京
- 9) 宮田祐人, 田中明彦, 神野恵美, 平井邦明, 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と重症度との関連. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013 年. 東京
- 10) 鈴木慎太郎, 田中明彦, 平井邦明, 神野恵美, 宮田祐人, 山口宗大, 水間紘子, 大木康成, 村田泰則, 本間哲也, 大田進, 山本真弓, 渡部良雄, 石田博雄, 安藤浩一, 白井崇生, 横江琢也, 黒川真嗣, 大西司, 相良博典. 喘息患者における寄生虫抗原の関与についての検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013 年. 東京
- 11) 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 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013 年. 東京
- 12) 田中明彦, 横江琢也, 橋本直方, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 山口宗大, 田崎俊之, 足立満. 軽症喘息患者の治療目標に関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012 年. 神戸
- 13) 田中明彦. アレルギー性炎症病態からみる抗 IgE 抗体療法の最新の知見. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2012 年. 大阪
- 14) 田中明彦, 足立 満: 重症気管支喘息に対するオマリズマブの有効性. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2012 年. 大阪
- 15) 水間紘子, 田中明彦, 山口宗大, 大田進, 本間哲也, 山本真弓, 渡部良雄, 橋本直方, 横江琢也, 松倉聡, 足立満. 喘息患者における IgE の経時的変化と重症化に関する検討. 第 43 回日本職業・環境アレルギー学会. 2012. 東京
- 16) 田中明彦, 水間紘子, 山口宗大, 大田進, 本間哲也, 山本真弓, 渡部良雄, 橋本直方, 横江琢也, 松倉聡, 足立満. 喘息コントロールに影響を与える季候についての検討 (第二報). 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012 年. 大阪
- 17) 田中明彦. 抗 IgE 抗体療法の現状と今後の課題. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学

術大会. 2012 年. 大阪

18) 山口宗大, 田中明彦, 横江琢也, 橋本直方, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 本間哲也, 水間紘子, 松倉聡, 黒川正嗣, 足立満. クロレラ抽出物のマウス喘息モデルにおける気道炎症に与える影響. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012 年. 大阪

19) 水間紘子, 田中明彦, 山口宗大, 大田進, 本間哲也, 山本真弓, 渡部良雄, 橋本直方, 横江琢也, 松倉聡, 足立満. 喘息患者における IgE の経時的変化と重症化に関する検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012 年. 大阪

20) 熱田了, 田中明彦, 大田進, 伊藤潤, 原田紀宏, 松倉聡, 高橋和久, 足立満. 喘息患者に対する臭化チオトロピウム追加投与

群の臨床効果と有効群の背景因子の検討.
第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会.
2012 年. 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

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

気管支喘息に関する医療連携システムの活用に関する研究

研究協力者 井上 博雅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学 教授
東元 一晃 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学 講師

研究要旨

本研究の主目的は「喘息医療・医薬連携システムの機能強化及び拡大と喘息患者の吸入手技/疾患教育の充実」をはかることである。我々はこれまで専門医と非専門医、薬剤師との医療連携をシステムとして構築してきた。とくに「吸入服薬情報提供書」を用いた薬剤師との連携により、吸入指導に関する情報共有、教育の実効性が向上し、その有効性が確立しつつある。このシステムを普及・拡大していくうえで、従来のシステムの中で薬剤師および患者におけるそれぞれの課題を検証し、さらに試行を開始した調剤薬局から非専門医に向けて発行する「吸入服薬情報提供書」の有用性を検証する目的で、以下の検討を行った。

<検討①> 6か月以上呼吸器外来通院、定期吸入薬使用中の患者53人を対象に、薬剤理解、吸入手技に関する自己評価と薬剤師の評価とを比較検討した。患者の理解、手技は、とも良好に保たれており、自己評価と薬剤師評価は概ね一致していた。高齢者の手技に関する自己評価はより低く評価する傾向にあったが、薬剤師評価は十分に担保されていた。

<検討②> 薬剤師280名を対象とし、喘息診療に関する意識および現状の調査を行い、4年前の調査（180名対象）とも比較検討した。また、吸入指導に必要な知識・技術についても自己評価を行った。吸入指導は81.5%が「薬剤師が行うべき」と回答し、4年前とほぼ同様。「実際の吸入器を用いた指導」は増加したが、多くが依然「初回のみ」の指導であった。薬剤師の指導スキル自己評価（5段階）は「薬剤理解」については多くが自信をもって指導できるものの、「吸入手技」を「自信をもって指導できる」との回答は少数であった。これらのデータの解析により、薬剤師のもつ「自信」が「吸入指導を繰り返し行う」とことと関連することも明らかとなった。

<検討③> 従来、一部の専門医と薬剤師との間の往復書簡として運用していた「吸入服薬情報提供書」を、調剤薬局薬剤師から非専門一般医に向けて発行する試行を開始し、その有用性について薬剤師、処方医の双方からの評価を行った。いずれも5段階評価（点数が高いほど高評価）で、薬剤師からは、指導ツールとして 4.33 ± 0.85 、情報提供ツールとして 4.08 ± 0.95 と、高評価が得られた。また、処方医側は、「診療の参考になる」 4.33 ± 0.74 、「処方変更の動機になる」 4.17 ± 0.76 と概ね良好な評価であった。また、17例(94.4%)が吸入手技に関して、13例(72.2%)がアドヒアランスに関して更なる情報を求めており、より積極的な情報活用の意欲がみられた。

喘息医療連携システムの充実・拡大のためには多職種の参画を促し、かつそれぞれの職種の知識・技術を向上させ、また、職種間の連携を円滑化することで、より実効性のあるものへと発展させていく必要がある。また、これらのシステムを利用した繰り返しかつより丁寧な指導・教育とともに、より多くの喘息患者に対する医師・薬剤師の情報共有が図られることで、投薬と教育の適正化がもたらされる可能性がある。

A. 研究目的

本研究の主目的は「喘息医療・医薬連携シ

ステムの機能強化及び拡大と高齢者を含む喘息患者の吸入手技/疾患教育の充実」を図るこ

とである。

われわれはこれまでに専門医と非専門医、薬剤師との医療連携をシステムとして構築してきた。とくに「吸入薬に関する『服薬情報提供書』」を用いた薬剤師との連携により、とくに吸入指導に関する情報共有、教育の実効性が向上し、その有効性が確立しつつある。

この3年間の班研究は、上記目的を達成するためにこれら医療連携システムの充実を図りつつ、それを検証するために、主に3つの検討を行った。

- ・服薬指導および医薬連携を行う上での薬剤師の現状と意識にみられる問題点は何か。また、それを解決するための方策を立てることができるか。
- ・吸入手技自己評価と薬剤師による吸入確認（指導）を比較し、その差異および背景要因について検討することで、高齢患者における追加的な教育支援策を立案できるか。
- ・試行を開始した調剤薬局薬剤師から非専門医にむけて発する「服薬情報提供書」を利用した〈薬局ぜんそくケアプログラム〉の本格実現のための課題は何か。

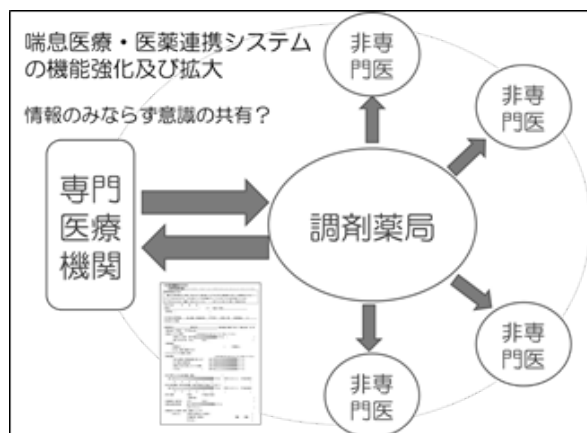


図1. 「服薬情報提供書」を利用した〈薬局ぜんそくケアプログラム〉

B. 研究方法

【検討1】吸入薬に関する理解・手技の患者自己評価／薬剤師評価の比較

6か月以上呼吸器外来通院、定期吸入薬使用中の患者53人を対象に、薬剤理解（使い分け、服薬時間、作用・効果）、吸入手技（吸入操作・吸入動作の適切さ）に関する評価票を

5段階で〈自己評価〉として記入してもらった。薬剤師からの「服薬情報提供書」で確認された〈薬剤師評価〉と比較し、その背景因子を検討した。

〈対象患者背景〉

年齢	平均 68.6 ±17.1 歳
男/女	34/19
喘息/COPD（含、オーバーラップ症候群）	29/24
吸入薬（デバイス）	
ディスカス	21例
タービューヘラー	15例
レスピマット	10例
pMDI	4例
ブリーズヘラー	3例
ハンディヘラー	2例
※一部重複あり	

図2. 吸入薬の薬剤理解および吸入手技に関する自己評価票

【検討2】喘息患者指導と医療連携に関する薬剤師の現状および意識調査

- ・喘息診療の現状および意識に関する23問からなる質問票を作成（図3）。
- ・「服薬情報提供書」のシステムに求められる

吸入指導・教育に関する知識および技術について5段階の自己評価（指導における自信）として質問する項目も設定した。

- ・喘息講演会(2013年9月)に参加した薬剤師280名に対して配布。匿名にて回答、回収した。
- ・4年前に行った同様の調査（薬剤師180名を対象）にある共通問題については得られた結果について比較検討を行った。

※このアンケートはできるだけ速く回収のために送付させていただきます。アンケートは全部で3ページあります。
気管支喘息の診療に関するアンケート（薬剤師の先生方用）
 このたび、慢性気管支炎研究会では気管支喘息に関して、さまざまな地域の方々の治療の現状について調査を行うことになりました。
 つきましては、アンケートを拝見しましたのでご意見を伺いたします。以下の質問に対して、該当する項目に印するの、（ ）内に記述してください。
 このアンケートで得られた結果は、慢性気管支炎研究会のウェブサイトに公開させていただきます。ご意見は、調査結果として公開いたします。
 ※本調査は、慢性気管支炎研究会が「アレルギー・免疫学」分野の調査として実施されています。また、慢性気管支炎研究会が「アレルギー・免疫学」分野の調査として実施されています。また、慢性気管支炎研究会が「アレルギー・免疫学」分野の調査として実施されています。
 必ず、先生ご自身のことについてお答えください。
 1. 先生のお名前・性別は？
 年齢（ ）歳代 性別 男性・女性
 2. 薬剤師としての経歴について。
 ・先任薬剤師としての年数（ ）年 ・薬剤師としての専攻年数（ ）年
 ・現在の勤務先は？
 調剤薬局 病院 その他（ ）
 ・1か月当たりの処方箋枚数（約）は？ 約（ ）枚/月
 次に製薬会社のガイドラインについてお答えください。
 3. 「薬剤師・管理ガイドライン2009」が採用されていることをご存知ですか？
 はい（一貫して） いいえ（一貫して）
 4. 「薬剤師・管理ガイドライン2009」は義務的に採用されていることをご存知ですか？
 製薬会社の義務 製薬会社のウェブサイト 製薬会社の説明会/研修の義務
 研究会や学会 知り合いの医師から 知り合いの薬剤師から
 その他（ ）
 5. 「薬剤師・管理ガイドライン2009」の電子版を閲覧したことがございますか？
 はい いいえ
 6. 「薬剤師・管理ガイドライン2009」を適用して、患者さんに、指導・説明をしたことがございますか？
 はい いいえ
 7. 「薬剤師・管理ガイドライン2009」に記載されている「吸入の重要度」、「治療ステップ」をご存知ですか？
 良く知っている（指導に活用している） 内容までよく覚えていない
 見たこと・聞いたことはある ほとんど覚えていない
 吸入の指導内容（吸入指導）について。
 8. 患者さんに提供する吸入指導は、どのくらいの割合の患者さんに対して行っていますか？
 10%以下 10-30% 30-60% 60-80% 80%以上
 返信ページ

図3. 喘息診療の現状および意識に関する23問からなる質問票

【検討3】＜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、自己評価票は患者の同意のもとで作成され、データの解析にあたっては個人情報に配慮し匿名化したうえで行った。また、薬剤師や処方医による調査票は匿名（無記名）でおこなった。

C. 研究結果

【検討1】吸入薬に関する理解・手技の患者自己評価／薬剤師評価の比較

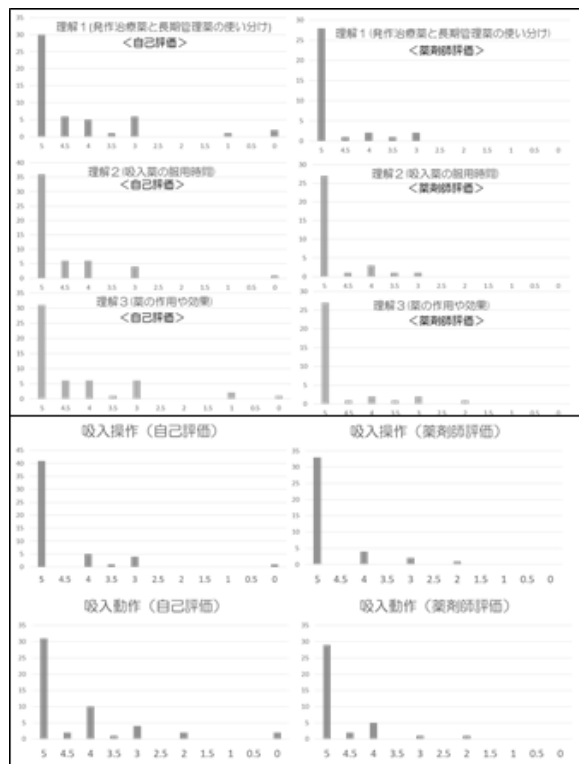


図4. 吸入薬剤に関する理解と吸入手技（操作および動作）の自己評価と薬剤師評価の

比較

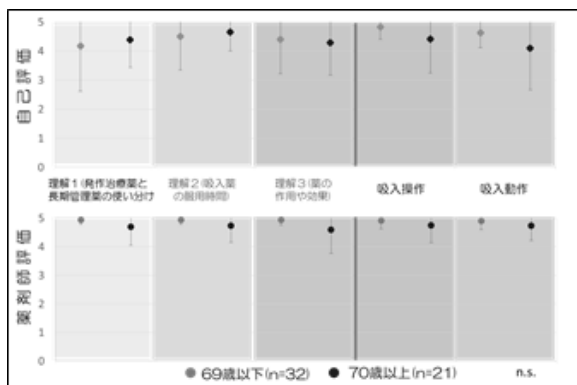


図5. 年齢による吸入薬の薬剤理解および吸入手技評価の自己および薬剤師評価の比較

- ・長期間（6か月以上）の定期外来通院中の喘息/COPD患者の薬剤理解/吸入手技（操作・動作）は概ね良好であった。
- ・自己評価と薬剤師の評価は概ね一致しており薬剤理解、吸入手技とも、年齢による差異は少ない。
- ・とくに高齢者は、吸入手技に関して多少自信が持てなくなるものの、薬剤師評価は悪くはなく、十分に習得できている。
- ・高齢者でも、長期繰り返しの指導を受けている患者は薬剤理解、吸入手技ともに維持されている。

【検討2】

- ・吸入指導を担当すべき職種に関する質問に対して、81.5%が「薬剤師が行うべき」と回答し、4年前とほぼ同様であった。
- ・吸入指導の際に「実際の吸入器を用いた指導」を行っている薬剤師は88%と前回の73%に比較して、大きく増加したが、タイミングは多くが「初回のみ」で「処方ごとに毎回指導」はほぼ前回並みの3.4%にとどまった。（図6）
- ・ガイドライン（喘息予防管理ガイドライン2013）は46%が認識しているがほとんどが実の指導には利用していなかった。
- ・医薬連携は「重要である」との認識はあるものの、処方医との実際の情報交換は半数以下。
- ・指導スキル自己評価（5段階）として薬剤理解は4点以上が半数を超えたが、吸入手技

の指導に自信を持てるとして、4点以上と回答したのは操作39%、動作18%と極めて低かった。

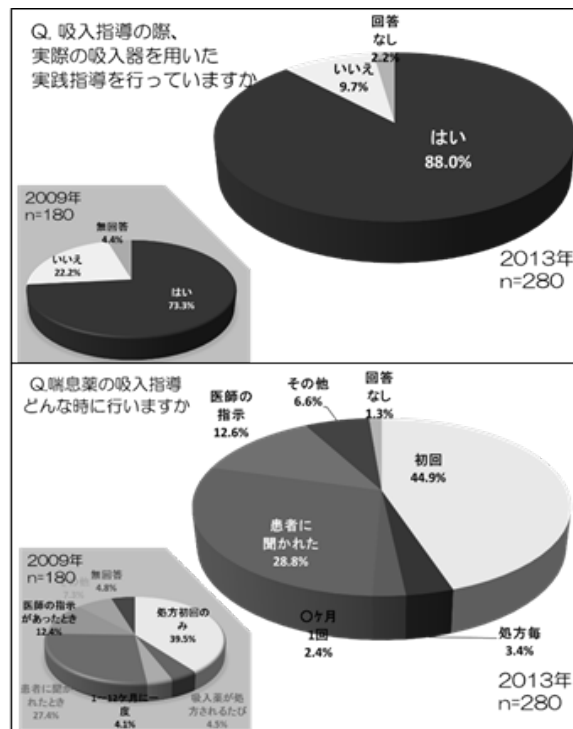


図6. 薬剤師の喘息治療に関する現状；吸入指導の手法とタイミング

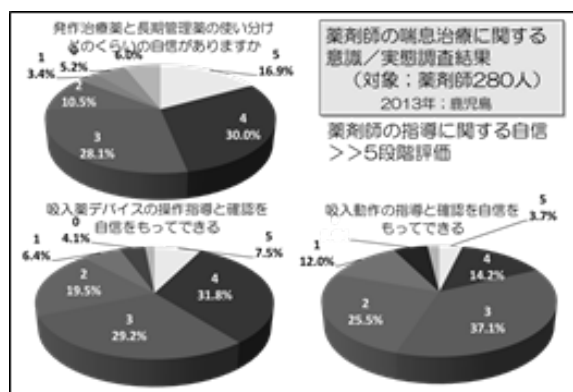


図7. 薬剤師の喘息治療に関する意識；吸入手技指導に関する自信

【検討3】

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

<薬剤師からの評価>

いずれも5段階評価（点数が高いほど高評価）で、指導ツールとして4.33±0.85、情報提供ツールとして4.08±0.95と、ともに高評価が得られた。また、服薬指導時間は92%が2～10分の範囲にあったが、「提供書」の使用により半数が「時間が長くなった」と回答した。しかしながら「時間がかかっても抜けがなく効率的に指導ができる」との自由記載もあり、おおむね好意的に受け入れられていた。また「処方医からの反応があった」との回答は期間を短かったためか、1件に留まった。

＜処方医からの評価＞

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

D. 考察

自己の適正な評価は教育の効果を高めるために重要である。吸入薬に関する理解・手技は繰り返しの教育によって定着されつつあり、適切に自己評価されていた。適切な指導がなされることで、吸入薬に関する理解と手技を向上、維持することは十分に可能であると考えられる。

また、薬剤師の喘息診療に関する意識は高く、医薬連携への参画の使命感もみられるが、指導や教育に関するスキルは、いまだ十分でなく、専門医あるいは薬剤師相互の教育体制の確立が必須であると考えられた。

喘息医療プログラムにおいては、薬剤師が役割を担うことが、医療の実効性において効果的であることが、種々報告されている。

医薬連携をもとにした多職種が参画する教育プログラムは患者教育において有効である可能性があるが、Williamsらによると、医師に対する服薬アドヒアランスの情報提供は必ずしも患者のICS使用を改善しないことが示されており、情報共有のみならず、意識の共

有も実効性を担保する上では重要であることが指摘されている。

今後、「服薬情報提供書」などの情報共有ツールを用いて専門医、非専門医と薬剤師のコミュニケーションを強化するとともに薬剤師から非専門医にむけて情報を発信するうえでは、薬剤師の知識や技術の向上を図るとともに、非専門医の関心をいかに高め、意識の共有を図るシステムが構築できるかが重要であろう。

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。

このシステムをより広く確立させるためには発信元の調剤薬局薬剤師の意識と技術を向上させ、指導の自信をつけさせることが重要である。そのため薬剤師の相互教育「薬剤師のための吸入指導セミナー」を各地域で開催している。

薬剤師のための吸入薬指導セミナー



また、とくに高齢患者への診療を充実させるためには、医師、薬剤師のみならず、看護・

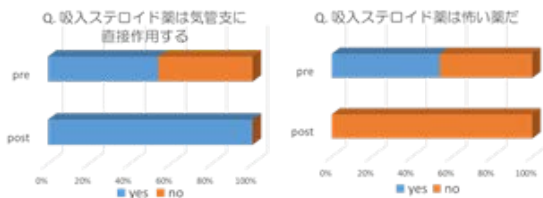
介護スタッフの参画も重要であり、多職種相互の教育、連携を拡大させていく。

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。



〈Paradigm shift〉
薬剤師による介護スタッフ
のための喘息勉強会

(参加者) 13名
年齢: 平均 49.2 歳 (31-68)
職種: ヘルパー・介護職 8名
ケアマネージャー 2名
その他 3名



E. 結論

この3年間の研究および活動によって、「喘息医療・医薬連携システムの機能強化及び拡大と喘息患者の吸入手技/疾患教育の充実」の目的を達成するための基礎はできつつあると思われる。

教育を提供する側の薬剤師の喘息診療に関する意識は非常に高く、医療連携への参画にも高い使命感が見受けられたが、具体的な指導や教育に関するスキルについての十分な知識や情報が届いておらず、医薬連携の発展拡大には、専門医と薬剤師の知識や情報の共有、薬剤師相互の教育体制の確立が必須である。

喘息医療連携システムの充実・拡大のためには多職種の参画を促し、かつそれぞれの職種知識・技術を向上させ、また、職種間の連携を円滑化することで、より実効性のあるものへと発展させていく必要がある。

開始した薬剤師から非専門医にむけて発する「服薬情報提供書」を利用した〈薬局ぜんそくケアプログラム〉は、試行の段階ではあるが、薬剤師、処方医双方ともに有用性につ

いて高評価を得ており、拡充していくことに期待が持てる。

また、これらのシステムを利用した繰り返しかつより丁寧な指導・教育とともに、より多くの喘息患者に対する医師・薬剤師の情報共有が図られることで、投薬と教育の適正化がもたらされる可能性がある。

このプログラムの実現のためには、薬剤師のみならず、非専門医、看護師、介護士など多職種の知識・技術の向上を図るための相互教育システムの充実も必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 東元一晃、井上博雅 「喘息死ゼロ作戦」における取り組み International Review of Asthma and COPD 2012; 14(4): 185-90

2. 学会発表

- 1) 東元 一晃: WS2-3 喘息医療連携の現状～吸入指導の観点から～. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012 年: 大阪
- 2) Higashimoto I, Shinmura M, Inoue H. Impact of Pharmaceutical Asthma Educational Program using Medication Adherence Reporting Note. The 22nd Congress of Interasthma/ North-Asia. 2012: Fukuoka
- 3) 新村昌弘、東元一晃、田上寛容、井上博雅. 喘息・COPDにおける医薬連携:「服薬情報提供書」を利用した連携教育プログラムの有用性に関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会. 2012 年: 神戸
- 4) 東元一晃. 吸入薬に関する理解・手技の患者自己/薬剤師評価; 「服薬情報提供書」を用いた医薬連携システムの教育効果 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014 年: 京都
- 5) 東元一晃: 喘息患者指導と医療連携に関する薬剤師の現状および意識調査(4年間の変化と指導スキルの自己評価) 第 26 回

日本アレルギー学会春季臨床大会 2014
年：京都

- 6) 東元一晃：薬剤師発「吸入服薬情報提供書」の喘息指導および医薬連携に対する有用性の検討 第64回日本アレルギー学会学術大会、2015年：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）））
総合分担研究報告書

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 濃度測定の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

乳幼児期には喘鳴疾患が多く、その鑑別と予後予測は小児科医にとって重要な課題である。また、乳幼児喘息においては、近年気道炎症がその本態であることが判明し、気道のリモデリング形成前の早期診断、早期治療が重要であることが言われている。さらにこの時期の気管支喘息自体は成人期の COPD の危険因子となっている。

しかし、この時期の喘息主要症状である喘鳴は種々の疾患で観察され、その鑑別や予後予測は必ずしも容易ではない。

現在、その診断については、「気道感染の有無に関わらず、明らかな呼吸性喘鳴を 3 エピソード以上繰り返した場合」を広義の乳幼児喘息と診断している。また予知については、諸外国で問診によりプロバビリティーが検討されている。

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、総 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、年齢的に検査が困難な場合が少なくない。

我々は本研究の中で、喘鳴のマーカーとして、尿中ロイコトリエン測定の方法を検討した。

また、喘息発症については、Pescatore らによる問診票の日本版を作成し、予知のプロバビリティーを検討した。

さらに、喘鳴児のクラスター解析の検討を行うとともに非侵襲的に採取できる尿中ロイコトリエン E4 との比較を行った。

B. 研究方法

1) 尿中 LTE4 の測定方法とその改善

尿中ロイコトリエン E4 は本研究班において、平成 24 年度に報告した方法により測定してきた。すなわち、従来の方法に i) 除蛋

白、ii) 尿へのフリーラジカルスカベンジャー使用、iii) メタノールによる浸水化、iv) ELISA の使用、等を考慮し、測定は ELISA Kit(Cysteny1 leukotriene Express EIA kit) で行った。その後、平成 25、6 年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) を採用し、その測定を試みた。

なお、対象は下記患児として、i) 初回呼気性喘鳴群 1 (β 刺激薬非改善群、図 1 で 1episode-A と表記) ii) 初回呼気性喘鳴群 2: i と同様であるが、 β 2 刺激薬の吸入で改善が認められた者 (14 名)。(図 1 で 1episode-B と表記)。iii) 発熱対照群: 発熱はあるが、尿路感染や喘鳴のない者。RS ウイルスは陰性であり、家族歴に喘息・アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎のない者 (14 名)。(図 1 で ctrl と表記) iv) 間欠型喘息群: すでに JPGL2012 の乳幼児喘息の基準を満たし、その重症度は間欠型である者 (14 名)。(図 1 で intermittent と表記)。

これらの患児は採尿から 1 か月前での服薬や吸入との治療を行わず、また RS ウイルス陰性と確認できた者である。

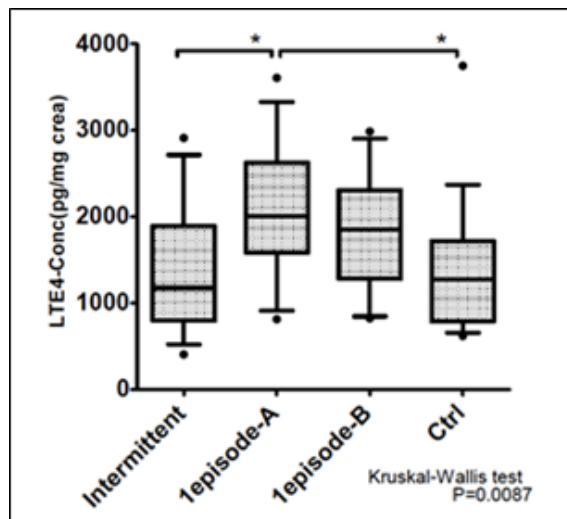


図 1

2) 喘息予知テスト

研究者 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)。

表 1

喘息予知テスト (asthma prediction tool)		合計	点
1. お子さんの性	<input type="checkbox"/> 女児 (0点) <input type="checkbox"/> 男児 (1点)		
2. お子さんの現在の年齢	<input type="checkbox"/> 1歳 (0点)、 <input type="checkbox"/> 2歳 (1点)、 <input type="checkbox"/> 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きましたか?	<input type="checkbox"/> いいえ (0点)、 <input type="checkbox"/> はい (1点)		
4. ここ12ヶ月で、何回ヒューヒューしましたか?	<input type="checkbox"/> 0-3回 (0点)、 <input type="checkbox"/> 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?	<input type="checkbox"/> いいえ (0点)、 <input type="checkbox"/> 少し (1点)、 <input type="checkbox"/> 3歳 (2点)		
6. ヒューヒューして息切れしましたか?	<input type="checkbox"/> いいえ (0点)、 <input type="checkbox"/> 時々 (1点)、 <input type="checkbox"/> 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?	<input type="checkbox"/> いいえ (0点)、 <input type="checkbox"/> 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?	<input type="checkbox"/> いいえ (0点)、 <input type="checkbox"/> はい (1点)		
9. お子さんはこれまでに湿疹がありましたか?	<input type="checkbox"/> いいえ (0点)、 <input type="checkbox"/> 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?	<input type="checkbox"/> いいえ (0点)、 <input type="checkbox"/> 母 (1点)、 <input type="checkbox"/> 父 (1点)、 <input type="checkbox"/> 両親とも (2点)		
		合計	点

3) 喘鳴患児のクラスター解析

平成 24 年の研究において、クラスター解析について 55 例全例から回答を得た。これらを初回喘鳴群 1、2、発熱対照群、間欠型喘息群について検討した。すなわち、患者 21 名を性別・年齢を含む調査項目 (15 項目) を用いて階層的クラスター分析 (最遠隣法) を行った。

(倫理面への配慮)

被験者ならびに保護者には事前にその内容、意義等について説明し、自由参加であることを述べ、書面で承諾を得た。

C. 研究結果

1) 尿中 LTE4 の測定

前記方法の採用により ELISA での直線性の範囲が広がった。すなわち、図 2 に示すようにロイコトリエンの derivatization (誘導体化) を行った後、図 3 に示す MALDI-TOF/TOF 法を用いて測定し、図 4 の結果を得た。これにより、尿中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。

間欠型喘息群では、尿中ロイコトリエン量は 1episode-A 群は対照群に比して有意に低値であった。その結果、ある程度の喘息発症予測は可能であった (図 1)。

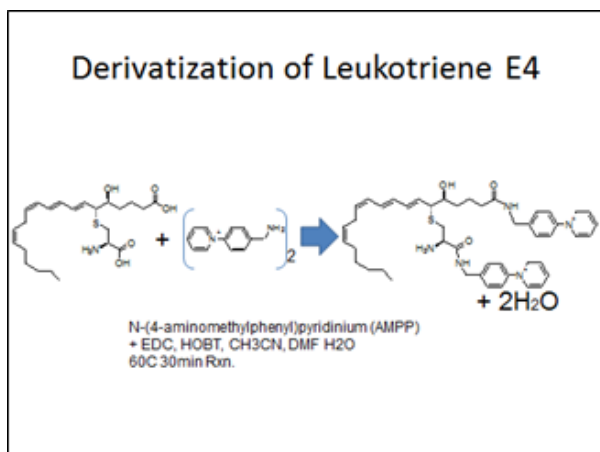


図 2

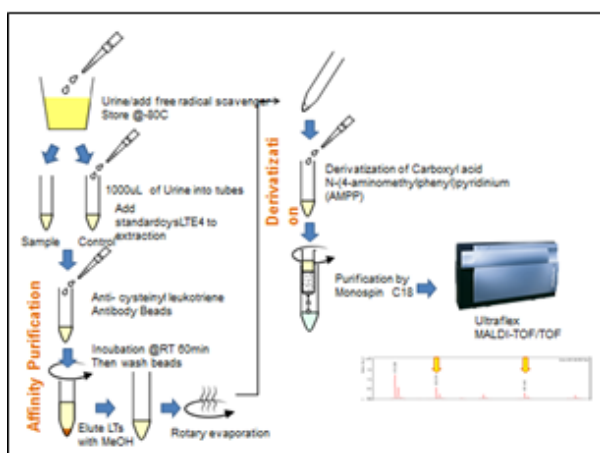


図 3

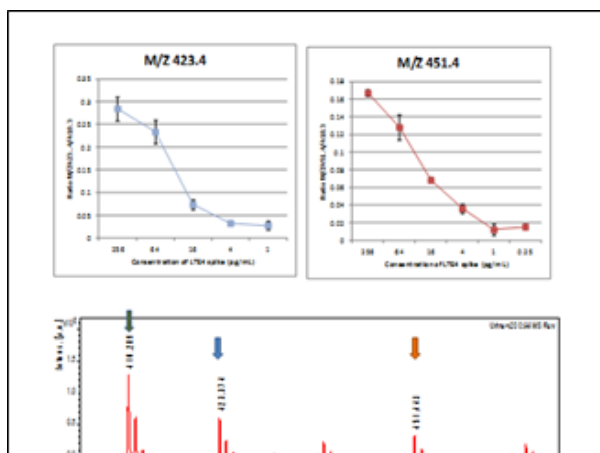


図 4

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に 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

5 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 6 に示した。

表 2

年齢	人数 (人)	喘息と診断
0	217	0
1	299	3
2	231	4
3	249	18
合計	996	25

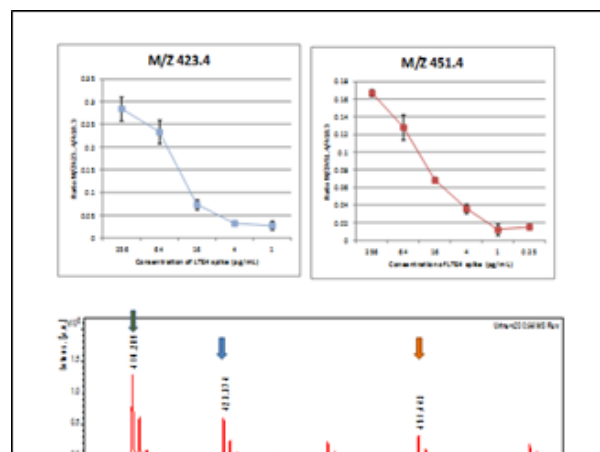


図 4

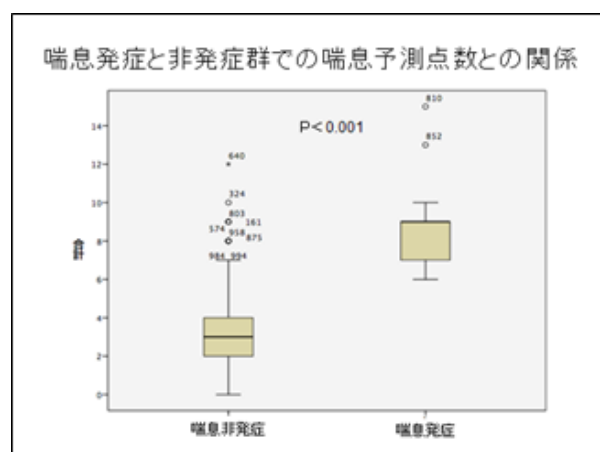


図 5

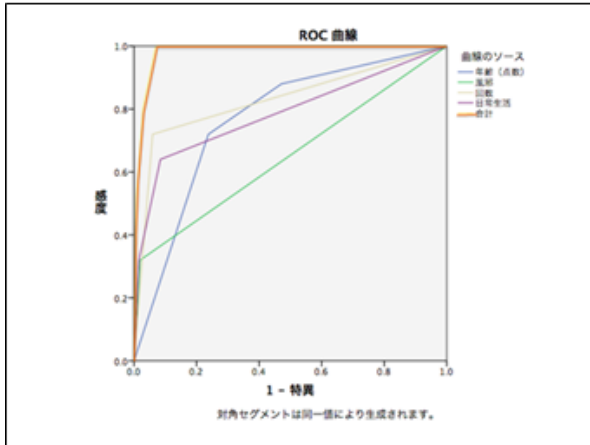


図 6

3) 喘鳴児のクラスター解析について

結果はデンドログラム及びヒートマップで示した (図 7)。

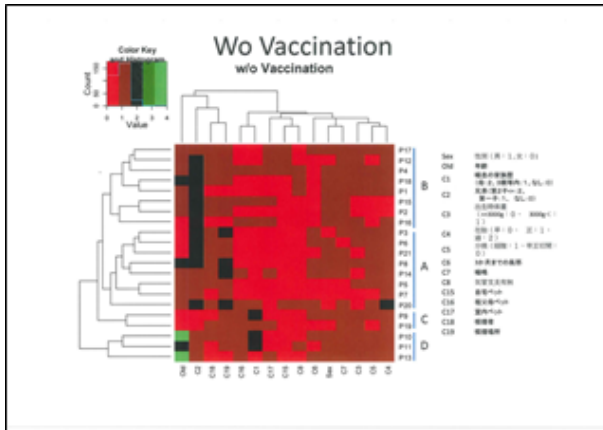


図 7

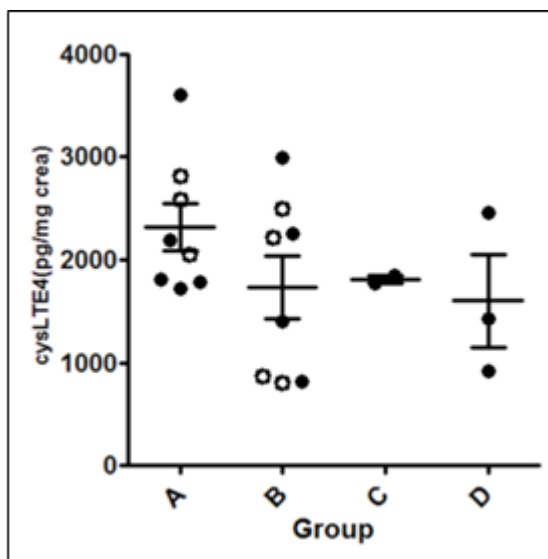


図 8

患者は大きく 4つのクラスターに分類された。B 群は尿中ロイコトリエンが若干高い傾向がみられ、また A 群には、喘息と診断されなかった患者が多い傾向がみられた (図 8)。

D. 考察

1) 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・成人ぜんそく患者について、その測定値は重症度、肺機能と相関が報告されてきた。しかしながら平成 24 年より改良を行ってきた測定方法には、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わかった。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。

2) 乳幼児については、喘息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、乳幼児喘鳴児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。

3) クラスター解析と尿中ロイコトリエン E4 について、今回の検討では、喘鳴患者 55 名での解析であり、明瞭な結果は得られなかった。しかし、全体の 4つのクラスターに分類しうることで、各群で臨床的バックグラウンドと各クラスター、尿中ロイコトリエンを比較することに何等かの傾向がみられるので、今後検討したい。

E. 結論

平成 24 年～26 年に表記の研究を行った。
①尿中ロイコトリエンがその測定方法の改善に種々工夫を要し、最終年にほぼ満足でき

る測定方法の確立ができた。

②アンケート調査による喘息予知は現在も良好な結果が得られているが、小児喘息の90%が発症する6歳まであと3~4年の経過観察が必要である。

1) 達成度について

①喘鳴児における尿中LTE4

乳幼児期の喘鳴群は種々の疾患を含むが、それらを3型にわけ、コントロール群と比較した。各々の群で13~14名のサンプルが得られ、β刺激薬非改善群（RS以外のウイルス性喘鳴患者群）にコントロールに比して高値を示した。しかし、間欠型喘鳴群やβ刺激薬非改善群では、有意差はみられなかった。すなわち、ウイルス性喘鳴群は高値を示すことが考えられた。

②測定方法の改善

上記測定については、従来の方法にフリーラジカルスカベンチャーを加えて、MALDI-TOF/TOFを採用して、測定値の安定を計ったが、いまだ不十分であったが、最終年に新しい方法を確立できた。今後、この方法を用いて測定を行いたい。

③喘鳴患児のクラスター解析

55例の喘鳴患者は大きく4つのクラスに分類され、A群に喘息と診断されたものが多かった。今後、更に例数を増加させ、尿中ロイコトリエンとの比較や経過観察が必要である。

④喘息の予知

これらについてはすでに約1,000名について、経過観察を行っており、かつROC曲線から信頼すべき方法であることが示唆されているので、今後さらに継続したい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的主義について

乳幼児喘鳴の鑑別と喘息発症のメカニズム、危険因子、予知は治療法の確立にも関わらず不十分である。また、国際的にも種々の取り組みがなされていたが、いまだ結論を得ていない。

近年、早期診断、早期治療はその予後に関連すること、その予後に関連すること、さらには小児期の気道感染や難治性喘息が成人期のCOPD発症にも関与すると報告されている。

以上のことを考慮すると、今回のプロジェクトの結論を出すことは、将来の喘息の予後改善やCOPD発症阻止に重要なインパクトを与えるのみならず、高齢化する国民にも福音となりうる。

3) 今後の展望について

これらの成果をさらに確実なものとして、国際的雑誌に発表するとともに、一般臨床の場で役立てたい。

4) 研究内容の効率性について

対象となる患児は第一線のクリニックを受診するケースが多く、一方尿中ロイコトリエン測定は研究機関での検討が必要である。今回は研究協力者に第一線の小児科医を配し、さらに彼等が臨床上の判断をしていくことで、ばらつきを少なくすることができた。また、採尿等や経過観察が継続的にできた。

一方、クラスター解析やu-LTE4測定は研究機関で行い、さらにコーディネーターとして森川が入り、複数回の検討会議を行うことができた。

以上、アンケート調査によるクラスター解析と喘息予知テストを行い、同時に尿中ロイコトリエンE4の測定を新しい方法で行うことができた。喘鳴児のクラスター解析と尿中ロイコトリエンE4の測定は喘鳴における鑑別診断に有用である可能性が考えられた。また、喘息の予知については高率に予知できると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Morikawa A. Think globally, act locally. Asia Pac Allergy. 2013; 3(2):77-8

2) Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Ikeda K, Seki M, Shimoyama S, Ishii Y, Suzuki T, Nakajima K, Sakamoto N, Arakawa H. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. J Pediatr. 2013; 163(2):521-6

- 3) 森川昭廣. 小児気管支喘息の内科医へのバトンタッチとアレルギー専門医. 診断と治療. 2013; 101(12):1835-1838
- 4) 森川昭廣、Robert F.Lemanske Jr.、海老澤元宏、藤澤隆夫. 小児喘息の治療と管理. International Review of Asthma & COPD. 2013; 15(3):99-114
- 5) 八木久子、西田豊、小山晴美、滝沢琢己、荒川浩一、森川昭廣 : P-150 ビワによる口腔アレルギー症候群の親子例. アレルギー. 2013; 62(3/4):424-424
- 6) 小田嶋博、松井猛彦、赤坂徹、赤澤晃、池田政憲、伊藤節子、海老澤元宏、坂本龍雄、末廣豊、西間三馨、森川昭廣、三河春樹、鳥居新平、日本小児アレルギー学会疫学委員会. MS7-9 喘息重症度分布経年推移に関する多施設検討~2013 年度報告~. アレルギー. 2013; 62(9/10):1293-1293

2.学会発表

- 1) 田端雅彦、他:尿中ロイコトリエン E4 による乳幼児初回呼気性喘鳴疾患群の検討. 第 8 回日本小児耳鼻咽喉科学会. 2013. 群馬
- 2) 八木久子、他. ビワによる口腔アレルギー症候群の親子例. 第 8 回日本小児耳鼻咽喉科学会. 2013. 群馬
- 3) 小田嶋博、他. 喘息重症度分布経年推移に関する多施設検討~2013 年度報告~. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 東京
- 4) 西田豊、他. ビワによる口腔アレルギー症候群の親子例. 第 58 回群馬小児喘息研究会・食物アレルギー研究会. 2012 : 群馬
- 5) 重田大輔、他. 運動誘発アナフィラキシーの 1 例. 第 190 回日本小児科学会群馬

地方講話会. 2012. 群馬 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）））
総合分担研究報告書

『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

厚労省の『喘息死ゼロ作戦』を受け、岐阜県東濃地区に立ちあがった東濃喘息対策委員会は、独自の医療連携システムを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、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6年が経過した。本報告は、東濃地区の認定吸入指導薬剤師らが纏めた、患者吸入指導の調査報告を行う。また、他県で薬剤師アンケート調査を行ったので、報告する。

A. 研究目的

厚生労働省が提唱した『喘息死ゼロ作戦』の達成のため、2009年7月に組織された東濃喘息対策委員会（岐阜県）は、あらゆる医療職種が連携する独自の連携システムを構築し、現在も活動している。その中でも、医薬連携の構築を最重要課題と位置付け、活動を行っている。喘息治療の主軸となる吸入ステロイド薬（配合剤含む）は、患者の吸入器具（デバイス）の誤操作（ピットホール）が多く、治療効果や患者のアドヒアランスにも大きな影響を及ぼす。そのため、吸入薬の処方を受け皿となる、薬剤師における患者吸入指導は非常に重要である。東濃喘息対策委員会は、東濃地区内の全調剤薬局薬剤師を対象に、市販の全吸入器具（デバイス）を直接手にして、その使用法や特性を実地で学ぶ機会を提供する吸入指導セミナーを行ってきた。これまで、東濃地区全165薬局の100%受講率を達成し、継続している。さらに、岐阜県薬剤師会の東濃地区薬剤師会と恵那地区薬剤師会の全面的な協力と許可を受けて、受講した薬剤師対象に、吸入指導に関する検定試験を行ってきた。患者吸入指導を行う上で、十分な知識と技量が身についているか、検定試験を

実施し、薬剤師の認定化を行ってきた。東濃地区ですでに、149名の認定吸入指導薬剤師が誕生し、現在、その内109名が更新試験を受け、活動している（図1）。

今回、その認定吸入指導薬剤師によって行われている患者吸入指導は効果があるかを検討する。

さらに、東濃喘息対策委員会が認定吸入指導薬剤師養成時に、デバイス名の呼称の間違が多いことに気が付いた。患者指導する基礎として、デバイス名を正しく呼称できることは当然であるが、この現象は他県でもあるのかを調査した。

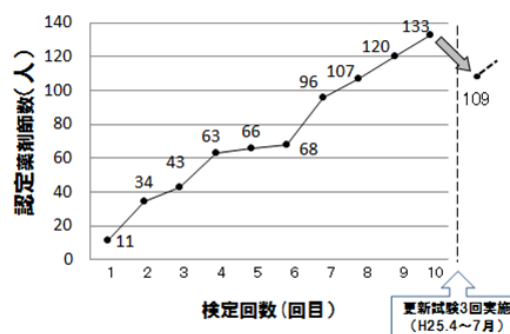


図1. 認定吸入指導薬剤師数の推移(岐阜県東濃地区)

B. 研究方法

【研究 1】薬剤師アンケート調査：薬剤師はデバイス名を間違いなく呼称できるか？

東濃喘息対策委員会委員長が招致された日本各地の講演会で、患者指導体制のシステムが未だ十分に整備出来ていないと考えられる地区において、当該地区の薬剤師会の許可と協力の下、講演会に聴講参加する薬剤師を対象に各種吸入器具の写真を見てそれらの名称が正しく答えられるか、呼称名の小テストを行った。調査期間は2013年2月～11月とし、北海道、岩手県、新潟県、茨城県、栃木県、静岡県、愛知県、岐阜県(東濃地区外)、三重県、岡山県、香川県の11県の中にある、地区薬剤師会で調査を実施した。

【研究 2】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 3】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 4】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】薬剤師アンケート調査：薬剤師はデバイス名を間違いなく呼称できるか？

アンケート回答結果：11県合計で441名の薬剤師から有効回答を得た。

問 1) 患者さんにどのような方法の吸入指導をされていますか？：50.1%が自らが模範を示し患者も実践する双方向性の指導をしていたが、33.6%は模範を示したのみ、11.8%は説明書を見ながら患者が実践したのみ、1.6%は添付説明書を読むように促すのみであった。2.9%は吸入指導を行っていないと回答した。

問 2) 自信を持って患者へ吸入指導ができていますか？：3.2%が非常に自信がある、25.6%が自信があると回答した。一方、30.2%はなんとなく自信が無い、5.2%は全く自身が無い、35.6%はどちらでもないと回答した。

問 3) 薬剤師が行う、患者吸入指導の役割は重要と考えますか？：68.5%が非常に重要、30.4%が重要と回答した。0.7%はどちらでもないと回答した。重要でないとの回答は0.0%であった。

問 4) 先生ご自身が、これまで正しい吸入方法の仕方の、指導を受けたことはありますか？：33.1%がこれまで一度もない、24.0%が過去に1度あったと回答し、複数回あったとの回答は39.2%であった。

問 5) これまで間違った(曖昧な)吸入指導をしていたと、講演会後に感じましたか？：43.5%が非常に感じたとして回答し、40.6%は少し感じたとして答えた。9.4%はどちらでもないとして回答したが、感じないとの回答は2.5%であった。

今回の調査11県で、365名の薬剤師が、デバ

イス名呼称の小テストに答えた。正しい名称を答えた薬剤師の割合 (%) は、ディスクス : 81.9±13.7、ディスクヘラー : 21.3±20.2、タービュヘイラー : 48.8±17.9、ツイストヘラー : 26.7±15.5、ブリーズヘラー : 21.1±20.6、クリックヘラー : 25.0±14.2、ハンディヘラー : 27.0±19.4、レスピマット : 56.2±19.3 であった。ディスクスの呼称正答率は、調査 11 県間の格差は少なかった。一方、他のデバイスは、地域間で正答率に大きな格差があった。ディスクヘラー : 0.0~62.9%、タービュヘイラー : 24.0~74.3%、ツイストヘラー : 6.8~54.3%、ブリーズヘラー : 0.0~60.0%、クリックヘラー : 7.1~50.0%、ハンディヘラー : 8.2~62.9%、レスピマット : 25.0~100.0 と、正答率自体に大きな格差があった。

【研究 2】 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 3】 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
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。

吸入前	OW	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 カバーをカチン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

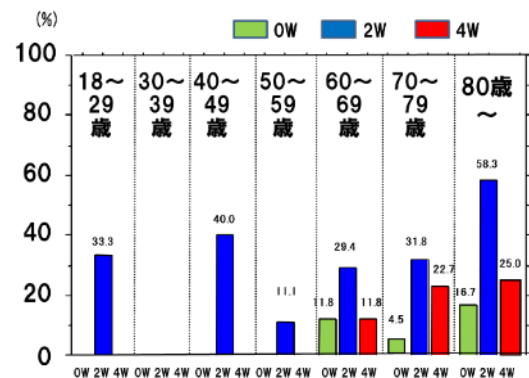


図. 年代別のピットホール発生率の推移 (4週間)

【研究 4】 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】 薬剤師アンケート調査 : 薬剤師はデバイス名を間違いなく呼称できるか ?
今回の調査により、対象のほぼ全ての薬剤師が、患者吸入指導は重要と回答したが、その一方、薬剤師自身が正しい吸入方法の仕方の指導を受ける機会は少なく、その指導方法にも統一性が無く、自信を持って、日々の患者吸入が行えている薬剤師は、少数であることが明らかとなった。吸入指導の講演会後に、8

割以上の薬剤師がこれまで自ら行ってきた吸入指導が間違っていた、あるいは曖昧なものであったと回答している。その実情は、講演会前に行ったデバイス名呼称の小テストにも表れている。薬剤師は当然吸入薬をよく知っているだろうと一般に予想される中、デバイス名さえも正しく認識できていない薬剤師が非常に多いという、驚愕な実態が明らかとなった。このことは、特定の県の中ではなく、日本全国の様々な地域において、同じように見られる現象である。今回の調査対象は、吸入指導の講演会に参加した薬剤師であり、吸入指導に比較的兴趣がある、あるいは携っている薬剤師を母集団としたものである。にもかかわらず、このような深刻な結果となり、市中一般の調剤薬局薬剤師では、さらに事態は厳しいものであろうと予想できる。同じデバイスであっても、その呼称正答率は、地域間で大きな格差があることも、今回得られた特徴的な結果の1つである。全てのデバイスに触れたことがある薬剤師は、かなり少数派であり、これまで吸入指導したことが無い薬剤の処方箋が突然持ち込まれて、説明書のみを頼りに、曖昧な自信が無い吸入指導が行われている現象が、日本全国各地で生じている。

【研究 2】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 3】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 4】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は、これまで東濃地区内で、均一で良質な吸入指導体制の整備と維持を行い、喘息死がほぼゼロになるなどの、一定の成果を挙げてきた。しかし、当委員会がこの活動を行う以前の東濃地区内の実態は、今回の 11 県のアンケート結果とほぼ同様であり、患者に対する指導内容も不均一で曖昧なものが多く、地区内で大きな格差があった。今回の調査で、日本の各地での実態が明らかとなり、今後、東濃喘息対策委員会が行ってきた活動は、1つのモデルケースとして参考になり、この現状を改善出来る可能性があると考えられる。

東濃喘息対策委員会で行ってきた、薬剤師対象の吸入指導セミナーによる吸入指導方法と、それを基盤とした検定システムは、他地区の薬剤師の吸入指導方法の定着化に有効である。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1)大林 浩幸. 臨床現場における患者吸入指導のコツとそこに潜むピットホール. 日本薬学会誌ファルマシア. 2012, 48(4):209-295.
- 2)大林 浩幸. 岐阜県東濃地区の『喘息死ゼロ作戦』(均一で良質な吸入指導体制の確立に向けて). 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌. 2012, 10(1):7-12.
- 3)大林 浩幸. 中等度喘息患者における、喘息テレメディスンシステムのアドヒアランス改善効果. アレルギー・免疫. 2012, 19(4):95-102.
- 4)大林 浩幸.『吸入デバイス操作のピットホール — 添付説明書だけで本当に的確な

- 吸入が出来るのか?—』喘息. 2012, 25(2):1-4.
- 5)大林 浩幸. 吸入指導のコツとピットホール クリニシアン. 2012,692: 151-156.
- 6)大林 浩幸. 成人気管支喘息の難治化要因とその対策 II. 各論 2.治療に対する理解やアドヒアランスの低さ.一吸入指導はなぜ必要か?、どのような指導が最も効果的か?—. アレルギー免疫. 2013, 20(4):27-36.
- 7)大林 浩幸. 喘息の難治化要因とその対策. 患者側の要因:服薬アドヒアランスと吸入手技(難治性喘息とみなされる吸入デバイス誤操作). 呼吸器内科. 2013, 23(2):139-145.
- 8)大林 浩幸. 薬局活用で治療効果アップ! 日経メディカル. 2013, 3月号. 36-37.
- 9)大林 浩幸. 吸入指導のポイントやコツ. 日経DI.2013年6月号.
- 10)大林 浩幸. 『DPI と pMDI のこれだけは 守らせたい吸入指導のポイント』. 吸入療法. 2013, 5(2):104-112.
- 11)大林 浩幸. 薬剤師の職能を活かす! 吸入指導のコツ① 吸入指導とは何をすることか? ApoTalk. 2013, 32: 12-13.
- 12)大林 浩幸. 薬剤師の職能を活かす! 吸入指導のコツ② 吸入指導ナビゲーションが出来る薬剤師の養成. ApoTalk 2013, 33:12-13.
- 13)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.
- 14)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.
- 15)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.
- 16)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 年 4 月号印刷中
- 17)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
- 18)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えていますか. クレデンシャル. 2015,62:24-30.
- 2.学会発表
- 1) Ohbayashi H, M.Adachi M. Preventative effects of aerosol-type salmeterol/fluticasone combination on residual asthmatic inflammation in distal airway of patients with moderate asthma. ATS 2012, Session: C34, Asthma Therapy, San Francisco.
- 2)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.
- 3)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.
- 4) 大林 浩幸、奥村 昌彦、山田 秀樹. 岐阜県東濃地区における患者吸入指導体制構築の試み. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2012, 大阪.
- 5)大林 浩幸. 「患者吸入指導のコツと吸入デバイス操作法のピットホール」. 第 56 回日本薬学会関東支部大会 ランチョンセミナー. 2012.10.13, 東京.
- 6)大林 浩幸. 「地域で築く医療ネットワーク」岐阜県東濃地区の医薬連携による患者吸入指導体制整備の試み. 第 56 回日本薬学会関東支部大会 シンポジウム 2.

- 2012, 東京.
- 7)大林 浩幸. 『効率的な吸入指導を行うための Q and A』. 教育講演 5、第 24 回日本アレルギー学会秋季学術大会.20129,大阪.
- 8)大林 浩幸. Establishment of certified inhalation guidance pharmacists to enhance patients' adherence. 国際シンポジウム 2、第 24 回日本アレルギー学会秋季学術大会.2012,大阪.
- 9)大林 浩幸. 吸入デバイスに対する市中調剤薬局薬剤師の実態調査. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013、横浜.
- 10)大林 浩幸. 患者さんの視点に立った吸入指導を目指して. 第 23 回日本医療薬学会講演. ランチョンセミナー. 2013、仙台.
- 11)大林 浩幸. 薬剤師は吸入デバイス名を正しく答えられるか(薬剤師対象アンケート調査結果より). 第 63 回アレルギー学会. 2013、東京
- 12)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.

- 13)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