

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）））

気管支喘息に対する喘息死の予防や 自己管理手法の普及に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大田 健

平成27（2015）年5月

<目次>

I. 総括研究報告

気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究

大田 健 1

II. 分担研究報告

1. 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

釣木澤尚美 11

2. 呼気一酸化窒素 (FeNO) を用いた気管支喘息管理手法の確立

棟方 充 25

3. 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

東田 有智 30

4. 強制オキシレーション法による喘息のクラスター分類に関する研究

檜澤 伸之 34

5. 乳幼児喘息の病態解明と治療法の確立に関する研究

近藤 直実 37

6. 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

下条 直樹 41

7. 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 43

8. 喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究

田中 明彦 51

9. 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

井上 博雅 55

10. 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—

森川 明廣 58

11. 『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體制の確立に関する研究 大林 浩幸	63
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 67
IV. 主な研究成果物 68

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）））
総括研究報告書

気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究

研究代表者	大田 健	独立行政法人国立病院機構東京病院 院長
研究分担者	秋山一男	独) 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター院長
	釣木澤尚実	独) 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
	棟方 充	福島県立医科大学呼吸器内科学講座 教授
	東田有智	近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科 教授
	檜澤伸之	筑波大学大学院人間総合科学研究科呼吸器病態医学分野 教授
	近藤直実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
	下条直樹	千葉大学大学院医学系研究院小児病態学 教授
	長瀬洋之	帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 准教授
	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 講師
	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
	森川昭廣	社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギーセンター 所長
	大林浩幸	東濃中央クリニック 院長
	中村裕之	金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授

研究要旨

気管支喘息は、5～10%の国民が罹患し苦しんでいるアレルギー性呼吸器疾患である。喘息の病態解明と治療に関する進歩は、喘息が慢性の気道炎症を伴い、長期管理を必要とし、抗炎症薬として吸入ステロイドが有効であるということを示した。そして適切な治療の普及と実行をめざす喘息予防・管理ガイドライン(JGL)が1993年以来改訂を重ねながら発刊されている。厚生労働省ではプロジェクト研究という位置付けで、平成18年度から「喘息死ゼロ作戦」の展開に着手し、本研究の申請者は「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を作成し具体的な戦略を提示した。疫学調査によると喘息死は1995年をピークに年次毎に減少している。とくに「喘息死ゼロ作戦」の取り組みが開始されたと考えられる2006年には前年の3198人から2778人へと減少し、最新の2013年は1728人まで減少している。しかし、喘息死をさらにゼロに近づけ喘息の予後を改善するためには、より有効な対策が必要である。そこで本研究では、気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理法の普及に資する成果を目指して研究を進め、2年目の成果として以下のような結果を得ている。1) 最新の喘息ガイドライン、JGL2012に続いて発刊されたアレルギー疾患ガイドライン、JAGL2013の内容も含めて「JGLのミニマムエッセンス」を作成する計画に変更し、作成方針を策定している。現在のところ薬物療法とは別に新たに加える項目として、ダニ抗原の環境からの除去的介入が喘息のコントロールを改善することから、環境整備介入を積極的に推奨する予定である。2) 喘息死の90%近くが65歳以上の高齢者であることから、高齢者を含む成人喘息の実態調査を行っている。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こと、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の日内・週内変動が有意に大きいこと、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン(SA)特異的IgE抗体陽性群は喘息重症度との関連性を認めないことなどが示され、FEV₁、ACT、FeNO、IgEなどが実態調査の指標として重要であることが示された。3) 小児気管支喘息については、呼気性喘鳴1回エピソードでもアレルギー家族歴がある場合は早期

診断できる可能性が示唆され、実態調査の質問票に反映される結果が得られている。さらに尿中ロイコトリエン E4 の測定を行ったところ、非RAウイルス感染喘鳴群が対照群と比較して高値を示し、さらに鑑別診断における有用性が示唆された。4) 治療アドヒアランスの改善策の検討では、ほぼ全ての薬剤師が、患者吸入指導は重要と回答したが、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、自信を持って患者に吸入指導が行えている薬剤師は少数であり、改めて医薬連携体制の整備と強化の必要性が認識された。5) 各種フェノタイプを想定したクラスター解析(k-means 法)では、アトピーの分類による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:低感作群)が臨床的に特徴的な4つの喘息フェノタイプに対応することが明らかになった。さらに、小児期発症気管支喘息患者の検討では、気管支喘息発症年齢、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値を用いてクラスター分析(Ward法)を行い、7個のクラスターが得られている。成人と小児それぞれについて、さらに多施設でバイオマーカーを含む共通の指標を選択してデータを集積し、クラスター解析を開始しているが、成人喘息による予備検討では発症年齢、血清総IgE、末梢血好酸球、ACTスコア、%FEV₁、吸入ステロイドと経口ステロイド投与量を指標から3つのクラスターが得られた(Ward法)。本研究班全体で協力して、最終年度にはより詳細に解析し、我が国のデータを示すことが可能となっている。

最終的な成果としては、「JGLのミニマムエッセンス」「自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「治療アドヒアランスの改善のための指針」「日本人喘息患者における喘息のフェノタイプとクラスター」などの文書化を目指している。患者からの検体収集は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、患者の採血は倫理規定に基づいて文書で同意を得た上で実行する。

A. 研究目的

気管支喘息は、5～10%の国民が罹患し苦しんでいるアレルギー性呼吸器疾患である。喘息の病態解明と治療に関する進歩は、喘息が慢性の気道炎症を伴い、長期管理を必要とし、抗炎症薬として吸入ステロイドが有効であるということを示した。そして適切な治療の普及と実行をめざす喘息予防・管理ガイドライン(JGL)が1993年以来改訂を重ねながら発刊されている。厚生労働省ではプロジェクト研究という位置付けで、平成18年度から「喘息死ゼロ作戦」の展開に着手し、本研究の申請者は「喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」を作成し具体的な戦略を提示した。疫学調査によると喘息死は1995年をピークに年次毎に減少している。とくに「喘息死ゼロ作戦」の取り組みが開始されたと考えられる2006年には前年の3198人から2778人へと減少し最新の2013年は1728人まで減少しており、7年間で1050人の減少をみている。しかし、さらに喘息死をゼロに近づけ喘息の予後を改善するためには、より有効な対策が

必要である。多数の喘息患者は非専門医であるかかりつけ医の診療を受けている。しかもかかりつけ医にとっては、JGLは実用性に欠けており、その重要な部分をコンパクトにまとめたものが所望されている。そこで本研究では、「JGLのミニマムエッセンス」を作成し、JGLをかかりつけ医が実行しやすくなるようにする。さらに、喘息死の90%近くが65歳以上の高齢者であること、小児での喘息死は一桁まで減少しているがその多くは入院率の改善に乏しい乳幼児であることを背景に、高齢者喘息と乳幼児喘息の実態に関する調査、高齢者喘息の予後改善の鍵と考えられるCOPD併存例への対策、小児を含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析などの研究を行う。また長期管理の実行に関するアドヒアランスの向上に資する方策を提示する。このように、喘息の予後を一層改善する上で必要なことが十分に分析・探索され、実行すべきことを明確にすることこそ、実際の医療現場で求められていることであり、本研究は臨床に直結する成

果が得られると期待される。

B. 研究方法

日本アレルギー学会作成の喘息管理・予防ガイドライン(JGL)は、EBMに基づく喘息の治療の指針であり、「喘息死ゼロ作戦」で実行を推奨する治療内容である。しかし多忙な診療の中で非専門であるかかりつけ医にとっては、JGL そのものは実用性に欠けており、JGL の重要な部分をコンパクトにまとめたものが所望されている。そこで、最新版のJGL の内容をかかりつけ医が実行できるように、必須項目を必要最小限にまとめた「JGL のミニマムエッセンス」を作成する(大田、長瀬)。また、喘息死の中で 65 歳以上の高齢者が 90%近くを占めるという事実を踏まえて、高齢者を含む喘息の実態を調査するための調査表を作成し、クラスター解析に資する内容で集積する(本研究班の全内科医)。同様に 6 歳以上の小児喘息患者を対象に小児気管支喘息の実態を調査するための調査表を成人喘息との共通性も保ちながら作成し、クラスター解析に資する内容で集積する(近藤、下条、森川)。また、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検討から、薬物療法とともに環境整備の有用性についても、Der 1 量を高感度蛍光 ELISA 法を用いて測定して防ダニシートと布団用掃除機ノズルの使用による環境整備をモニターして検討した(釣木澤、秋山)。さらに、小児での喘息死は一桁まで減少しているが、その多くは入院率の改善に乏しい乳幼児であることを考慮して、乳幼児喘息の早期診断のための質問票の作成、および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を作成し、その治療法を実践して評価する(近藤)。調査に際しては遺伝的な検索を視野に入れ、文書で同意が得られれば三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って、成人、小児にかかわらず採血して DNA を分離し保存する(班員全員)。作成する調査表には、呼気 NO (FeNO)は成人と小児の両方で施行し、成人では強制オキシレーション試験(FOT)も原則として加える(長瀬、秋山、東

田、田中、檜澤、棟方、大田)。実態調査の結果をみるまでもなく、高齢者では治療アドヒアランスの改善策が重要であることから、吸入手技の評価や疾患・薬剤に関する認識度、処方率、その臨床的指標として身体活動量と QOL などを評価する(東田)。そして調査結果を踏まえて、治療アドヒアランスを改善する方策とその実行計画について立案する(田中、長瀬、秋山、東田、大田)。また得られた成人と小児の実態調査結果を用いて、小児を含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析を行う(長瀬、下条、檜澤、棟方、近藤、大田)。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守して遂行し、各施設の倫理委員会の承認を得て実行する。研究対象者に対する不利益、危険性を排除し、研究対象者からは同意を得た。遺伝的な検索においては、三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って、成人、小児にかかわらず文書で同意を得て採血して DNA を分離し実行する。

C. 研究結果

1. 「JGL のミニマムエッセンス」の作成に向けた研究

平成 24 年 11 月 29 日に発刊された新しい JGL2012 における改訂および 2013 年作成の「アレルギー総合ガイドライン」(JAGL2013)の要点を踏まえて、JGL2009 ですでに作成されている「JGL のミニマムエッセンス」を高い実用性を念頭にして改訂している(大田、長瀬)。

2. 高齢者を含む成人喘息の実態調査に関する研究

FEV₁の低下には 70 ml 以下(急速進行型)もしくは 30 ml 以上(通常型)の 2 種類が認められるが、年齢による影響は認められずコントロール状態に依存していた。そして、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。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:44%、「薬剤名・薬効について」分かる:14%、「吸入薬の用法・用量について」分かる:84%、

継続治療の必要性について」分かる：96%で、疾患や薬剤への理解は不十分であるが、治療の継続の理解度は高かった。吸入手技を評価すると、「吸入前の息吐き」ができていない患者は、DPI 製剤使用者で 52%、pMDI 製剤使用者で 55%と高かった。「DPI 製剤を強く深くスーッと吸う」の出来ていない患者は 24%、「pMDI 製剤を深くゆっくり吸う」の出来ていない患者は 35%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 32%、pMDI 製剤使用者で 55%であった。吸入後のうがいは、ほぼ 90%以上の患者でできていた。服薬率は、約半数の患者が 80%以上であった。吸入手技すべてのチェック項目の出来不出来を点数化し、各指標との相関関係を検討したところ、服薬率と身体活動量には相関関係が示唆されたが、QOL 評価とは、有意な相関を認めなかった(東田)。

呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) の測定に関しては、喘息コントロールテスト (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。したがって、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。ハンディーな小型 FeNO 測定器 (NObreath®) を用いて昨年度に続き在宅で測定したところ、FeNO 値にも PEF 値と同様に日内変動があり、健常者でも朝の FeNO がより高いという日内変動があり、喘息患者の日内変動は治療 2 週間後に小さくなる傾向を示し (p=0.05)、FeNO 日内変動は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 (棟方)。

患者背景因子の中で重症度と関連性が認められたのは女性とペット飼育であった。また、スギ花粉症のない患者とペットを飼育している患者では、経時的な IgE 値の変化 (Δ IgE) が対象群と比較し有意に高い傾向を示した。さらに黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 抗体 (SE-IgE) を測定すると SEA-IgE 陽性の喘息患者群は陰性患者群と比較して重症度が高い可能性を示した(田中)。

アレルギー性鼻炎は我が国の全国調査で成人喘息の 67.5%に合併し、しかも喘息の悪化因子であることが報告されていることから、アレルギー性鼻炎合併例におけるペリオスチンの測定値を解析し、鼻閉を有する鼻炎合併喘息で高値を示すことから、ペリオスチンの上下気道双方の病態への関与が示唆された(長瀬)。

以上の結果から、FeNO、IgE、SEA-IgE、ペリオスチンなどが実態調査に加える指標として有用であることが示された。

さらに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には、防ダニシーツの使用が寝具、寝室の Der 1 量を減少させるためには必須であることが確認され、寝具への掃除機掛け、水拭きを含めた環境整備の継続には患者教育が重要であることが示された。そして、成人喘息においてダニアレルゲンモニタリングは喘息管理を良好にすることが示された(釣木澤、秋山)。

3.小児気管支喘息の実態調査に関する研究

乳幼児喘息の早期診断のためには、“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(近藤)。間欠型喘息群では、尿中ロイコトリエン量が Iepisode-A 群 (β 刺激薬非改善群、で 1 回の喘鳴のエピソードがあり、RS ウイルス陰性かつ家族歴で喘息・アトピー性皮膚炎、花粉症またはアレルギー性鼻炎がある患者)や対照群に比して有意に低値であった。喘息予知テスト (性別、年齢、最近 12 ヶ月での風邪をひかない状態での喘鳴および喘鳴回数と日常生活への影響、息切れ、咳き込み、アレルゲンとの接触による喘鳴や咳の誘発、湿疹、両親の既往歴などを含む)で得られる喘息予測点数を喘息発症と非発症群で比較すると喘息発症群で点数が優位に高値を示し、喘息を発症することを予知する上で有用であることが示唆された(森川)。

早期診断とともに乳幼児喘息の軽快、治癒を目指して、抗炎症薬等に加えて Th1/Th2 バランスを是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬を使用するプロトコールを作成して検討した。その結果、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 (regulatory T cells; Treg) の重要な指標である Treg の比率と Th1/Th2 比率が増加傾向をした。Treg の比率は、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、今回の成績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 (近藤)。

4. 治療アドヒアランスへの改善策の検討

一部専門医療機関と薬剤師との間で運用してきた「吸入薬に関する『服薬情報提供書』」は情報共有、教育の実効性向上に有用であることを報告してきた。従来、このシステムの中での「服薬情報提供書」は[処方医(専門医)→薬剤師→処方医]の往復書簡として運用してきたが、これを[薬剤師→処方医(非専門医)]に向けて発信することで、喘息治療に関する情報、教育を非専門一般医に拡大することを目指した。今年度、一部の協力薬剤師から試験的に開始されたこのシステムを発信した薬剤師、受信した処方医それぞれの立場から評価した。薬剤師からの評価では指導ツールおよび情報提供ツールとして4高評価が得られた。また、服薬指導時間は92%が2~10分の範囲にあり「提供書」の使用により半数が「時間が長くなった」と回答したが、おおむね好意的に受け入れられていた。処方医からの評価では、「提供書」を確認した処方医は半数を超え、提供された情報の評価は「診療の参考になる」、「処方変更の同期になる」など概ね良好な評価であった。ただし、吸入手技やアドヒアランスに関して更なる情報が求められており、積極的な広報活動が求められていた。医療連携の拡大に非専門医、薬剤師間の情報共有が有用である可能性がある(井上、大田)。

5. 各種フェノタイプを想定したクラスター解析に関する研究

対象は、当研究班に参加している成人喘息診療施設の外来患者657例で、患者背景、併存症、呼吸機能検査、治療内容、喘息コントロールテスト(ACT)、気道炎症指標、強制オクシレーション法を検討した。患者背景(平

均値について記載する)は、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、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、併存症:アレルギー性鼻炎68.2%、胃食道逆流34.7%、副鼻腔炎32.4%、アスピリン過敏症7.5%、COPD6.2%、精神疾患6.5%、睡眠時無呼吸1.7%。治療については、治療ステップ(1/2/3/4):5.3/22.0/44.0/28.7%、吸入ステロイド用量:552 μ g/日(FP相当)、コントロール状態は、FEV₁/FVC:72.3%、%FEV₁:89.4%、ACT22.0点、ACT20点未満/20~24点/25点:18.8/46.3/34.9%、治療下での重症度は、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%。炎症の指標は、FeNO33.4ppb、総IgE値491.2IU/ml、ペリオスチン100.3pg/ml、TGF- β 39.0ng/ml、末梢血好酸球比率4.56%、末梢血好酸球数290.1/ μ l。治療下での重症持続型の特徴をまとめると、%FEV₁低値(88.2%)、R5高値(気道抵抗:7.72)、X5低値(リアクタンス:-0.95)であり、背景として罹患年数長期(20.7年)、BMI高値(24.2)、IgE高値(563IU/ml)という特徴があった(長瀬、秋山、東田、田中、檜澤、棟方、大田)。

FOTで計測される4項目(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)を用いた72名でのクラスター解析(Ward法)では、呼吸器システムの弾力性や慣性に関わる指標の呼吸リアクタンス(Xrs)と粘性抵抗の和である呼吸抵抗(Rrs)のそれぞれの高低により4つの喘息群に分類された(A群:高Xrs、低Rrs、B群:低Xrs、高Rrs、C群:低Xrs、低Rrs、D群:高Xrs、高Rrs)。Xrs、Rrsのいずれもが高値を示すクラスターD群は最も呼吸機能が低下し、さらに末梢気道の換気不均等を反映するとされるR5-R20値が最も高い値を示した。一方、特にXrsが高く、Rrsが正常のクラスターA群においても1秒率低下、高い重症度、非アトピー、小さい気道可逆性などの重症喘息としての特徴が認められた。Xrsが正常、

Rrsが高いクラスターB群では1秒率が正常、低い重症度、大きい可逆性、若年発症アトピー型や肥満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。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(檜澤)。

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)を対象に、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、FeNO、治療ステップ、治療コントロール状態などおよそ60項目の調査データを用いたクラスター分析(Ward法)を行い2つのクラスターを得た。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く、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。クラスターの判別は、男児では血清総IgE値が1080以上の場合は100%がクラスター2であり、血清総IgE値が1080未満の場合は76%がクラスター1であった。一方、女児では血清総IgE値が2125以上の場合は100%がクラスター2であり、血清総IgE値が2125未満の場合は94%がクラスター1であった(下条)。

D. 考察

「JGLのミニマムエッセンス」の作成に向けた研究では、JGL2012とJAGL2013の内容を踏まえて、JGL2009ですでに作成されている「JGLのミニマムエッセンス」を改訂し発刊する。配布は日本医師会の協力で行いたいと考えており、その評価は発刊後の次年度に行う。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、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。治療により自覚症状が改善してもFeNOが高値(FeNO \geq 40)で気道炎症が残存する患者は、将来喘息発作を起こす可能性が高いことが示唆された。健常者のFeNO値にも日内変動があることがわかったことは新規性にとんだ結果であった。未治療喘息患者において治療介入前後におけるFeNO値とPEF値(実測値・日内変動)の変化を検討した結果、FeNOに関しては実測値よりも日内変動が、PEFに関しては日内変動よりも実測値の方がより治療効果を反映する指標であることが示された。今後、どの程度の変動が良好な喘息コントロールを得るためのcutoff値であるか検討することで、その有用性について検討することが課題となる。IgEに関しては、ペットの飼育が Δ IgE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。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。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。ペリオスチンは、鼻閉を有する鼻炎合併喘息で高値であり、上下気道双方の病態への関与が示唆された。昨年度の検討では、鼻閉を有する鼻炎合併喘息では喘息症状が重いことから、鼻閉喘息例におけ

る病態マーカーや治療標的としてのペリオスチンの位置づけを追求する意義があると考えられる。今年度の研究結果からFeNO、IgEに加えてSEA-IgEやペリオスチンなどが喘息を評価する臨床的指標として有用であることが示された。臨床的指標についての検討は、喘息患者におけるコントロール状態と増悪の予知に有用な指標を明らかにし、自己管理の方法確立に寄与するものである。

小児気管支喘息に関する研究では、乳幼児喘息の早期診断のためには、“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が、さらに喘息予知テストと尿中ロイコトリエン量を加えることにより早期診断の精度が一層上がる可能性が示唆される結果であり、今後の検討により確証が得られるものと考えられる。これら成人および乳幼児を対象とする臨床研究の成果の集約は、喘息患者の実態調査における適切な調査指標を選択する上で重要な資料となるだけでなく、フェノタイプおよびクラスター解析に関連する基礎資料としても有用であり、将来にわたってさらにデータを集積することが必要である。

本研究班では、吸入療法を中心に問題点の分析とその解決策について検討を重ねている。これまでの結果、薬剤師との医薬連携を介した治療への介入が有効であることが示唆されており、その具体策として「服薬情報提供書」を利用した「喘息/COPD医薬連携教育プログラム」が提案され「吸入薬に関する『服薬情報提供書』」は情報共有、教育の実効性向上に有用であることが明らかになった。従来、このシステムの中での「服薬情報提供書」は【処方医（専門医）→薬剤師→処方医】の往復書簡として運用してきたが、これを【薬剤師→処方医（非専門医）】に向けて発信することで、喘息治療に関する情報、教育を非専門一般医に拡大することを目指した。その結果、医療連携のさらなる拡大に非専門医、薬剤師間の情報共有が有用であることが示され、今後さらに連携システムを普及させることがアドヒアランスの改善に資するものと考えられる。

本研究の創造性を担保する各種フェノタイプを想定したクラスター解析に関する研究は、

倫理的な手続きを終えて参加施設全体で症例の集積が終了し、全体としてのクラスター解析が進められている。対象症例全例で炎症の指標として、FeNO、総IgE値、ペリオスチン、TGF- β 、末梢血好酸球比率、末梢血好酸球数を取り上げ、呼吸機能の項目にFOTを含めている点はこれまでの海外を含めた研究ではみられておらず、独創的であり新たな知見を得ることが期待される。個別には、FOTに焦点を絞った解析結果として、呼吸器システムの弾力性や慣性に関わる指標の呼吸リアクタンス (Xrs) と粘性抵抗の和である呼吸抵抗 (Rrs) のそれぞれの高低により4つの喘息群が得られ、さらに対象症例数を増やして得られた4群の喘息の臨床的特徴や病態の違いをより明確にすることで、FOT測定の臨床的意義を明らかにできると考えられる。可能性が示された。また小児では、治療コントロール状態と呼吸機能の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2つのクラスターが得られ、コントロール状態や呼吸機能などの表現型は同一だが、アトピー素因や気道の好酸球性炎症などの病態が異なる2つのエンドタイプがあることが示唆された。班全体で得られた症例のクラスター解析の結果も含めて、本研究班の成果は、我が国の喘息に関するフェノタイプおよびエンドタイプの研究分野に大きく貢献することが期待される。

E. 結論

1) 達成度について

3年間の成果は、班全体としては計画通りに「JGLのミニマムエッセンス」「自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「治療アドヒアランスの改善のための指針」「日本人喘息患者における喘息のフェノタイプとクラスター」という文書の作成により集大成され、計画のほぼ100%に到達していると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的には、重症喘息の個別化治療につながる病態解明とクラスター解析として、我が国ではじめて行われた横断的な試験として位置付けられる。また国際的には、対象症例全

例で炎症の指標として、FeNO、総 IgE 値、ペリオスチン、TGF- β 、末梢血好酸球比率、末梢血好酸球数を取り上げ、呼吸機能の項目に FOT を含めている点はこれまでの海外を含めた研究ではみられておらず、独創的であり新たな知見を得ることが期待される。我が国で中心的な役割を演じている喘息の専門家から構成される研究班の成果は、通常の施設では得られないものであり、

我が国における気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に大いに貢献することが期待できる。

3) 今後の展望について

クラスター解析の結果により重症喘息のフェノタイプを規定する因子が提示されるが、その結果を臨床に反映させるためには、個別化治療という概念を導入した治療に関する探索が課題となる。すなわち本研究班の成果は、さらに translational research の側面からの研究として寄与するための研究課題が新たに明らかとなっている。そして、同時に喘息の診療で引き続き問題となる重症喘息に対してより良い治療戦略を確立するための研究を進める段階に到達していると考えられる。

4) 研究内容の効率性について

症例の集積により研究を進めていくためには十分な時間を要するが、研究班の構成が喘息患者を専門的に診察している施設からなっていることから、効率性は良好であったと考えられる。研究費の総額を考慮しても、各施設の設備が十分出ることから、研究費が研究そのものに有効に使用され、高レベルの内容の研究が実行できていると考えられる。

5) 総括

喘息死は 2012 年に 1874 人、そして 2013 年には 1728 人まで減少しているが、さらに喘息死をゼロに近づけるためには、より有効な対策が必要である。これまでの喘息死の減少には喘息のガイドライン(JGL)の普及と実行が役割を演じていることに疑いはなく、本研究班の役割も反映されているものと推察される。本研究では、最新の JGL に沿った治療をかかりつけ医が実行しやすくなるように「JGL のミニマムエッセンス」を作成している。さらに、喘息死の 90%近くが 65 歳以上

の高齢者であること、小児では乳幼児の予後が不良であることを考慮し、高齢者喘息と乳幼児喘息を含めて、喘息患者の実態に関する調査、高齢者喘息の COPD 併存例への対策、小児を含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析などの研究を計画し実行してきた。最終年度となる 3 年目の平成 26 年度としては、研究計画の遂行に向けて、各研究分担者がこれまでの研究の経歴と実績を生かしながら昨年度に続いて成果を上げつつある状況にある。とくに初年度から計画しながら実行に時間を要する内容であった、小児を含む重症化・難治化のフェノタイプを決定する因子の探索とクラスター解析の研究が、種々の指標を揃えた症例の集積が完了し、研究期間内に解析結果が得られる状態になっていることは、本研究班の成功を意味するものであり大きな成果であることを強調したい。ただし、さらに本研究班の目指すことを完成するにはさらに検討を要することも事実である。

最終的には、「JGL のミニマムエッセンス」「自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針」、「治療アドヒアランスの改善のための指針」「日本人喘息患者における喘息のフェノタイプとクラスター」などを文書化し本研究班の成果とする。これら一連の成果は、JGL に基づく治療の普及と実行に貢献し、自己管理法の確立、喘息死ゼロ作戦の推進、フェノタイプによる個別化医療の実現などを通じて、個人の負担のみでなく国の負担をも軽減し、現在の医療行政に求められている医療経済の視点からも満足できる喘息の医療体制の確立に資することが期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka Y, Nakase Y, Yamaguchi M, Sugimoto N, Ohara K, Nagase H, Ohta K. Allergy to Formaldehyde-Basophil Histamine-Release Test Is Useful for Diagnosis, *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164: 27-29
- 2) Nakase Y, Yamaguchi M, Sugimoto N,

- Nagase H, Ohta K. Suppression of human basophil desensitization by acetylsalicylic acid. *Allergol Int* 2014; 63(1): 127-128
- 3)大田健. 新規気管支喘息治療薬 レルベア®エリプタ®. 診断と治療 2014;102(9): 1421-1426
 - 4)大田健. 特集 高齢者の気管支喘息—若年・高齢者発症との違い— 気管支喘息. *日本胸部臨床* 2014; 73(8): 886-896
 - 5)小泉佑太, 新井秀宜, 長瀬洋之, 加納誠也, 立澤直子, 佐川俊世, 山口正雄, 大田健. パンに含まれる亜麻の実を原因としてアナフィラキシーを発症した 1 例. *アレルギー* 2014;63(7): 945-950
 - 6)大田健. 喘息に影響する種々の側面とその課題をめぐって. *PROGRESS IN MEDICINE* 2014; 34(6): 7-8
 - 7)大田健. 気管支喘息を合併した COPD にどう対処するか. *Medical Practice* 2014; 31(4): 589-594
 - 8)大田健. 気管支喘息の natural history. *呼吸と循環* 2014; 62(4): 356-362
 - 9)大田健. ガイドラインに沿った実地診療のポイントとテクニック 『気管支喘息を合併した COPD にどう対処するか』 . *Medical Practice* 2014; 31 (4): 589-594
 - 10)吉村千恵, 百瀬泰行, 堀江健夫, 駒瀬裕子, 新実彰男, 土橋邦生, 藤本圭作, 東田有智, 大田健, 足立満. 吸入療法における病診・病薬連携の現状 ～全国病院調査から～. *アレルギー* 2014; 63(2): 178-186
 - 11)大田健. 治療の進歩 3 —分子標的治療薬— *日本呼吸器学会誌* 2014; 3(2): 179-185
 - 12)大田健. 重症喘息の定義、診断、疫学. *アレルギーの臨床*. 2014; 34: 18-21
 - 13)大田健. 難治性喘息に対する生物学的製剤治療 抗 IgE 抗体の有用性と新約展望. *Medical Tribune* 2014; 47(28): 8
- 2.学会発表
- 1)大田健. 喘息治療の変遷と未来～喘息治療のガイドラインを踏まえて～. 第 19 回東京吸入療法研究会. 2014.10. 東京
 - 2)大田健. 最新のガイドラインに沿った喘息の治療戦略. 第 14 回岐阜呼吸フォーラム 2014.10. 岐阜県
 - 3)大田健. 鼻炎合併喘息のメカニズムと疫学調査(SACRA Study)より. 予防医療プレスセミナー. 2014.9. 東京
 - 4)大田健. 喘息 COPD オーバーラップ症候群(ACOS)をめぐって. 第 8 回相模原臨床アレルギーセミナー. 2014.8. 相模原市
 - 5)大田健. 喘息治療の最前線. 第 52 回全国大学保健管理協会 関東甲信越地方部会研究会. 2014.8. 東京都
 - 6)大田健. COPD 診断治療における最近の話題. 南東北 COPD トータルマネジメント講習会. 2014. 宮城県
 - 7)大田健. GINA2012-重症喘息への対応について. GINA World Asthma Day 2014. 2014. Japan
 - 8)Ohta K. Once-Daily Tiotropium Respimat Is Well Tolerated And Efficacious Over 52 Weeks In Japanese Patients With Symptomatic Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids (ICS) ±Long-Acting β 2-Agonist (LABA) : A Randomized, Double -Blind, Placebo-Controlled Study. *American Thoracic Society International Conference* 2014.5 San Diego, USA
 - 9)Ohta K. The Relationship Between The Type And Numbers Of Rhinitis Symptoms And Asthma Control. *American Thoracic Society International Conference* 2014.5 San Diego, USA
 - 10)大田健. 生物学的製剤がもたらした喘息の新たな治療戦略. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014.5. 京都
 - 11)大田健. ホルマリンを原因として歯根治療後に発疹を生じた 1 例. 第 26 回日本

- アレルギー学会春季臨床大会. 2014.5. 京都
- 12)大田健. 染毛剤によりアナフィラキシーショックを呈した1例. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014.5. 京都
 - 13)大田健. 平成24年度以降に検査を行ったアナフィラキシー等の成人130症例のまとめ. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014.5. 京都
 - 14)大田健. アレルギー疾患の新しい治療 気管支喘息の吸入療法第20回アレルギー週間記念企画中央講演会. 2014.5. 東京
 - 15)長瀬洋之、杉本直也、高橋美圭、小泉佑太、田中祐輔、中瀬裕子、田宮浩之、小島康弘、吉原久直、倉持美知雄、新井秀宜、山口正雄、横山直之、大田健. 強制オシレーション指標と動脈硬化指標との関連. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014.4. 大阪
 - 16)山口正雄、田中祐輔、中瀬裕子、杉本直也、高橋美圭、小泉佑太、田宮浩之、小島康弘、吉原久直、鈴木真穂、倉持美知雄、新井秀宜、長瀬洋之、大田健. 低分子抗原によるヒト好塩基球活性化に対して、抗原の蛋白結合性が及ぼす影響の解析. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014.4. 大阪
 - 17)赤司俊介、松井弘稔、斎藤美奈子、赤羽朋博、小林宏一、門田宰、大島信治、廣瀬敬、赤川志のぶ、大田健. 陳旧性肺結核患者における強制オシレーション法の有用性について. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014.4. 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）））
分担研究報告書

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

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

独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨

成人アトピー型喘息の原因抗原の多くはダニアレルゲンであり、成人喘息の治療・管理についてはICSを含めた薬物治療介入が重要ではあるが、環境中アレルゲンの回避はその前提として考慮すべき問題である。当センターではこれまでの基礎研究からダニアレルゲン（Der 1）定量について比色法を蛍光法に改良し、二次抗体をマウスモノクローナル抗体からウサギポリクローナル抗体に変更することでDer 1量が1pg/mlまで測定可能な高感度蛍光ELISA法を確立した。また従来の掃除機法による室内塵採取を、テープ法を用いた皮膚・寝具表面の抗原採集や室内空気中の浮遊堆積塵を採集するシャーレ法によるサンプリングに変更しその有用性を確立した。これらの方法を用いて成人ダニアレルゲン感作喘息を対象とし寝室内、寝具および皮膚のDer 1個人曝露量は喘息重症度や肺機能と関連すること、超極細繊維敷フトン・枕カバー（ミクログード®）を使用し室内環境整備指導を行うことで抗原曝露量が減少し、臨床症状や%PEF値が改善し、環境整備が喘息の管理に有効であることを報告した。本年度は研究1・環境整備介入方法の違いによる環境整備の有用性、研究2・環境整備施行前からDer 1量が低い環境因子の解析、研究3・冬季にDer 1量を減少させることの意義、研究4・環境整備の実施の継続に影響を及ぼす自我状態について検証し、Der 1量が増加した「リバウンド群」と「リバウンドなし群」で比較、研究5・室内環境整備の教育プログラムとしての手引きを作成した。結果、研究1・シーツ介入群において寝具の掃除機掛け施行例は1、2年後の寝具Der 1量が減少、また水拭き施行例では寝室Der 1量が有意に減少したが、非施行例では2年後にDer 1量が増加した。ノズル介入群では寝具の掃除機掛け、水拭き施行例で寝具、寝室のDer 1量が減少傾向であった。研究2・非介入時にDer 1量が低い環境因子として①布団の上げ下げやベッドメイキング時に窓を開放する、②毛布、タオルケットは年に2～3回丸洗いする、③週に1回以上、寝具に直接掃除機をかける、④床はフローリングである、⑤カーテンは年に2～3回丸洗いする、などが有意に抽出された。研究3・冬季Der 1量が減少すると翌年の秋季の増加率が有意に低いことが明らかとなった。シーツ介入群では寝室のDer 1量の冬季減少率と秋季増加率は正の相関が認められた。症例検討では冬季Der 1量減少が年単位で続けば秋季Der 1量も徐々に減少することが示された。研究4・「リバウンドなし群」ではSGEの自己肯定のへ型、M型、逆N型、右下がり型が多く、「大人の自我状態」、「自由な子供の自我状態」の点数が有意に高値であった。上記の結果、過去の研究成果をまとめて寝具、寝室のDer 1量が高値である場合は防ダニシーツ使用、環境整備指導を行い、Der 1量が減少しない場合は布団用掃除機ノズルを追加、Der 1量が寝具Der 1量 < 20 ng/m² かつ寝室Der 1量 < 100 ng/m²/week に減少した、中等症以下の重症度の喘息症例ではICSの減量を試みるのが可能である、といった内容をフローチャートにした手引きを作成した。これらの結果から寝具、寝室のDer 1量を減少させるために防ダニシーツの使用は必須であることを再確認した。しかし、シーツ使用後、寝具への掃除機掛け、水拭きを継続しないと寝具、寝室のDer 1量の減少は持

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

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

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

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

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

で環境整備指導を行わない非介入の状態年秋季に Der 1 量を測定した。Der 1 量は研究1と同様の方法で測定した。寝具 Der 1 量<50 ng/m²、寝室 Der 1 量<200 ng/m²/week を低曝露群と定義した。秋季 Der 1 量測定後に研究1で使用した32項目の環境整備チェックリストを用いて自ら行っている環境整備内容と Der 1 量と臨床所見の関係を比較し、多変量解析を用いて寝具、寝室の Der 1 量が低い環境因子を解析した。

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

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

エゴグラムは各自我状態である批判的な親の自我状態（Critical Parent ; CP）、大人の自我状態（Adult ; A）、自由な子供の自我状態（Free Child ; FC）、養護な親の自我状態（Nurturing Parent ; NP）、従順な子供の自我状態（Adapted Child ; AC）の点数パターンからへ型：円満パターン（アベレージ）、N型：献身パターン（ナイチンゲール、逆N型：自己主張パターン（ドナルドダック）、V型：葛藤パターン（ハムレット）、W型：苦悩パ

ターン（ウェルテル）、M型：明朗パターン（アイドル）、右下がり型：頑固パターン（ボス）に分類した（表2）。

研究5・将来の臨床応用を目指した室内環境整備の教育プログラム（手引き作成）

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

（倫理面への配慮）

以上の研究はヘルシンキ宣言を遵守して遂行し、研究対象者に対する不利益、危険性を排除し、同意を得た。また当院の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

研究5・秋季に寝具(マットレス等、使用している全ての寝具)と寝室のDer 1量を測定し、寝具Der 1量 >50 ng/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10)。

D. 考察

アレルギー回避が臨床症状を改善すると一般的には考えられているにも関わらず、特定の一つの物理的または化学的対策の利用を支持するエビデンスは非常に少ない。特に成人における鼻炎や喘息に関してはマットレスカバー、高性能粒子空気フィルタを利用するだけの、ダニアレルギーおよびペットアレルギー対策は推奨できないと考えられている。Platts-Millsの総説では90%以上の抗原回避は臨床的に有効であると考えられているが、成人においては生活の多様性や環境整備の継

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

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

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

E. 結論

成人アトピー型喘息では環境整備介入によりDer 1曝露量が減少し、継続することで臨床症状が改善する。環境整備において防ダニシート・カバーの使用は必須であるが、掃除機掛け前の水拭きや寝具への直接の掃除機掛けなどの環境整備を継続しないとDer 1量の減少は維持できない。

成人では生活形態の多様性から環境整備の継続が難しい場合があるが、エゴグラムの解析から一人ひとり適した指導を行い、環境整備の気づきを促すことが重要であることが明らかとなるとともに環境整備の手引きを日常臨床で応用することで成人喘息における将来のテーラーメイド医療に発展する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Ishiyama M, Mitomi H, Akiyama K. An increase of CD83⁺ dendritic cells *ex vivo* correlates with increased regulatory T cells in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. *BMC Immunol.* 2014; 15: 32
- 2) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clinical and Translational Allergy* 2014; 4: 38
- 3) Oshikata C, Tsurikisawa N, Saito A, Yasueda H, Akiyama K. Occupational asthma from exposure to rye flour in a Japanese baker. *Respirol Case Rep.*

2014; 2: 102-104

- 4) Horiguchi Y, Tsurikisawa N, Harasawa A, Oshikata C, Morita Y, Saitoh H, Saito I, Akiyama K. Detection of pulmonary involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA) with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Allergol Int.* 2014; 63: 121-123
 - 5) Dobashi K, Akiyama K, Usami A, Yokozeki H, Ikezawa Z, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J; Committee for Japanese Guideline for Diagnosis and Management of Occupational Allergic Diseases; Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for occupational allergic diseases 2014. *Allergol Int.* 2014; 63: 421-42
 - 6) 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美、秋山一男. 室内環境アレルゲンと対応のコツ. 薬局. 2014; 65: 451-456
 - 7) 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美. アレルゲン診断と対応・気管支喘息一思春期・成人. *小児科診療* 2014;10:1281-1289
 - 8) 釣木澤尚実、押方智也子、齋藤明美. アレルゲン感作と発症一発症・増悪に与える環境整備の効果. *喘息* 2014;27:141-146
- ### 2. 学会発表
- 1) 押方智也子, 釣木澤尚実, 齋藤明美, 粒来崇博, 渡井健太郎, 福原正憲, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 伊藤 潤, 関谷潔史, 前田裕二, 安枝浩, 秋山一男. ダニアレルゲン感作成人喘息患者に対する有益性の高い室内環境整備指導内容の検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 2014.4.25-27 大阪
 - 2) 釣木澤尚実、齋藤明美、押方智也子、粒来崇博、渡井健太郎、南 崇史、林 浩昭、谷本英則、伊藤 潤、関谷潔史、前田裕二、安枝 浩、秋山一男. 室内環境整備

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

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

4) 齋藤明美, 釣木澤尚実, 押方智也子, 福富友馬, 安枝 浩, 秋山一男。ダニアレルゲン量を減少させるための環境整備の効果を上げるには。第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014.5.9-11 京都

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

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

6) 釣木澤尚実, 押方智也子, 渡井健太郎, 福原正憲, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 伊藤 潤, 関谷潔史, 粒来崇博, 前田裕二, 齋藤明美, 齋藤博士, 秋山一男。成人喘息の臨床的寛解の基準に対する検討。第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 2014.4.25-27 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表 1・環境整備チェックリスト

寝室・寝具の環境整備 チェックリスト		寝室・寝具の環境整備 チェックリスト	
1	窓を数回開けて換気している	20-1	和式布団
2	湿度対策	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	発生源を減らす	22-2	マットレスの裏表に掃除機をかけている
7	高密度繊維でできた布団カバーで寝具をつつんでいる	23	ベッドパッドは2~3ヶ月に一度丸洗いしている
8	床はフローリングである	24	窓を開放して掃除している
9	カーペットやジュウタンは使用していない	25	週に1回以上、掃除をしている
10	布製のソファは置いてない	26	高いところから順番に水拭きをしている
11	クッションやぬいぐるみは置いてない	27	掃除機をかける前に床の拭き掃除をしている
12	家具は作りつけである	28	床を化学雑巾やモップなどで乾拭きしている
13	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	29	合理的に掃除する
14	月に1~2回、カバーやシーツの洗濯をしている	30	家具や装飾品を移動して掃除している
15	毛布、タオルケットなどは年に2~3回丸洗いしている	31	寝室の掃除に5分以上かけている
16	週に1回以上、寝具に直接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	寝具全般		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丸洗い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天日干ししてから使用している		いいえ×：0点
	収納してあった寝具は掃除機をかけてから使用している		どちらとも言えない△：1点

D 和式布団・ベッドはいずれかを選択, 32 項目 64 点満点で評価した

表 2・自己成長エゴグラム；代表的パターン分類

- ①へ型：円満パターン(アベレージ)：最も円満と言われるパターン。思いやりの心である NP を頂点とし、適度に責任感を表す CP と冷静客観的な判断力を表す A を兼ね備え、人と温かく交わることができ、節度を持ち一歩は慣れて物事を観察することができる。自分が楽しむ FC が人に気を遣う AC に比し高いため、ストレスにも上手につきあうことができる。
- ②N 型：献身パターン(ナイチンゲール)：自己犠牲を美德とする人。思いやりの心である NP が高いため人と温かく交われるが、自分が楽しむ FC が人に気を遣う AC に比し低いため、苦しくても無理をして人に尽くしがちであり、人と協調することにおいては右に出るものがない程である。
- ③逆 N 型：自己主張パターン(ドナルドダック)：CP と FC が高いため、目標を持ち楽しんで実行していく人。リーダーに多いパターンであり、ストレスとは縁遠い。しかし、マイペースな側面があるため自分では気づかぬうちに周りにストレスを与えている可能性がある。
- ④V 型：葛藤パターン(ハムレット)：高い要求水準を掲げ(CP)、結果に満足できずに反省する AC との間で葛藤しやすい人。自身を肯定する FC があまりに低い場合は、自らを叱咤激励し続け、その結果うつ病になる可能性がある。
- ⑤W 型：苦悩パターン(ウェルテル)：冷静な判断力である A が高いため、FC で感情を感じる前に A で考えることを先行させて自身をコントロールし、辛い気持ちを表現せずにストレス状態に陥っていることが多く、胃潰瘍などの身体疾患への罹患を検査で指摘されるまで気づかないこともある。
- ⑥M 型：明朗パターン(アイドル)：思いやりの NP と遊び心の FC が高いため、人と温かく交われる人。A が適度に備わっていれば、へ型同様にストレスに陥りにくい望ましいパターンである。
- ⑦右下がり型：頑固パターン(ボス)：責任感を表す CP を頂点としており、面白みには欠けるかもしれないが人から頼りにされる人。あまりに AC が低く急峻な右下がりである場合は、頑なで柔軟性に欠け、人の言うことに耳を貸さない行動変容が最も難しいパターンとなる。

表 3・寝具 Der 1 量<50 ng/m²に影響する因子

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

表4・寝室 Der 1 量<200 ng/m²/week に影響する因子

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

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

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

図1・寝具 Der 1 量の変化

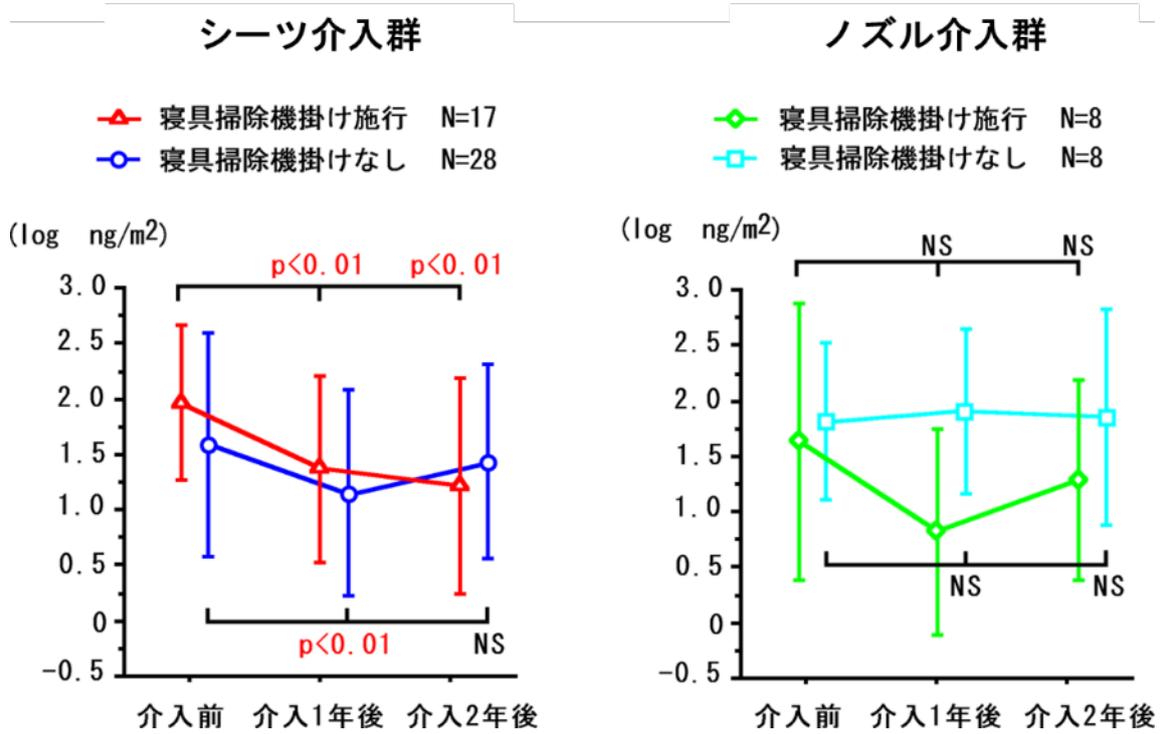


図2・寝室 (シャーレ 100cm) の Der 1 量の変化

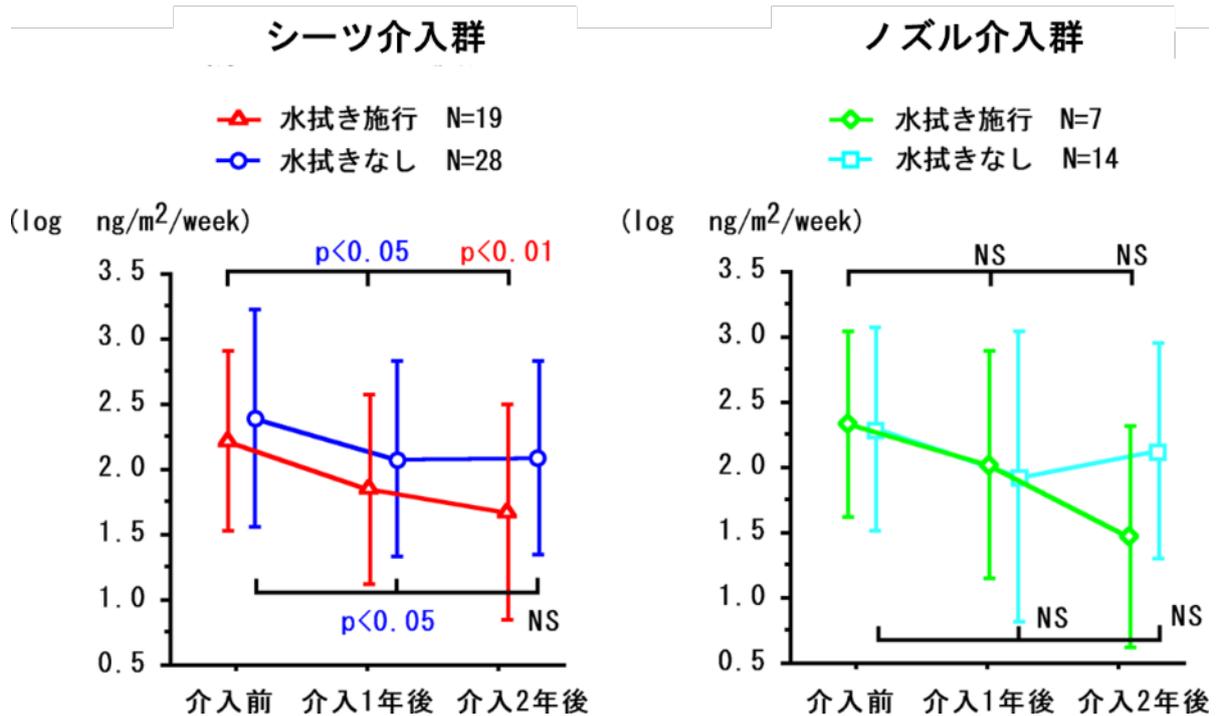


図3・寝室（シャーレ床）のDer 1量の変化

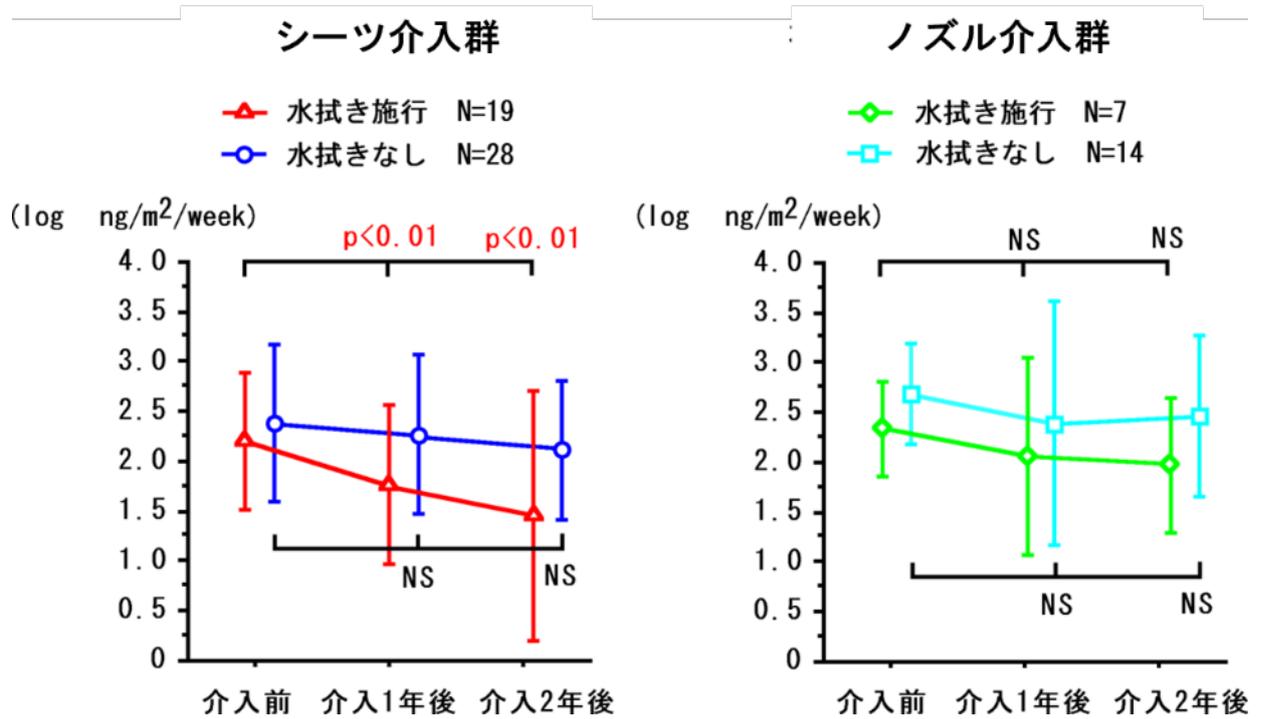


図4・非介入時の冬季減少群と増加群の秋のDer 1量の比較

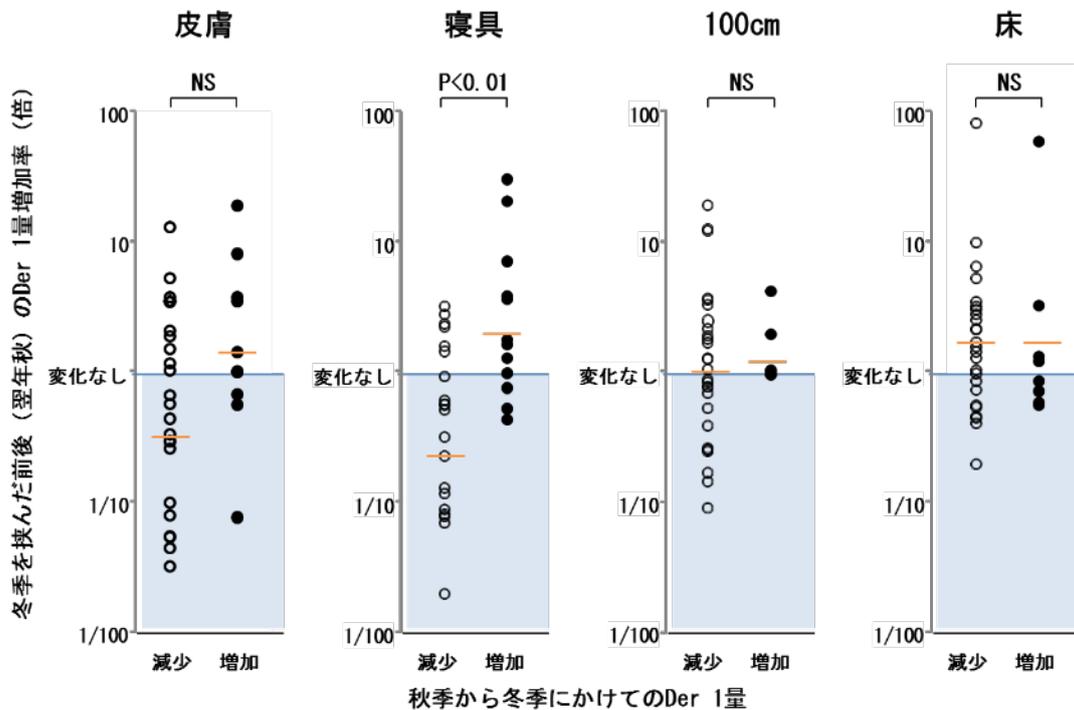


図5・冬季減少率と秋季増加率の関係（シーツ介入群）

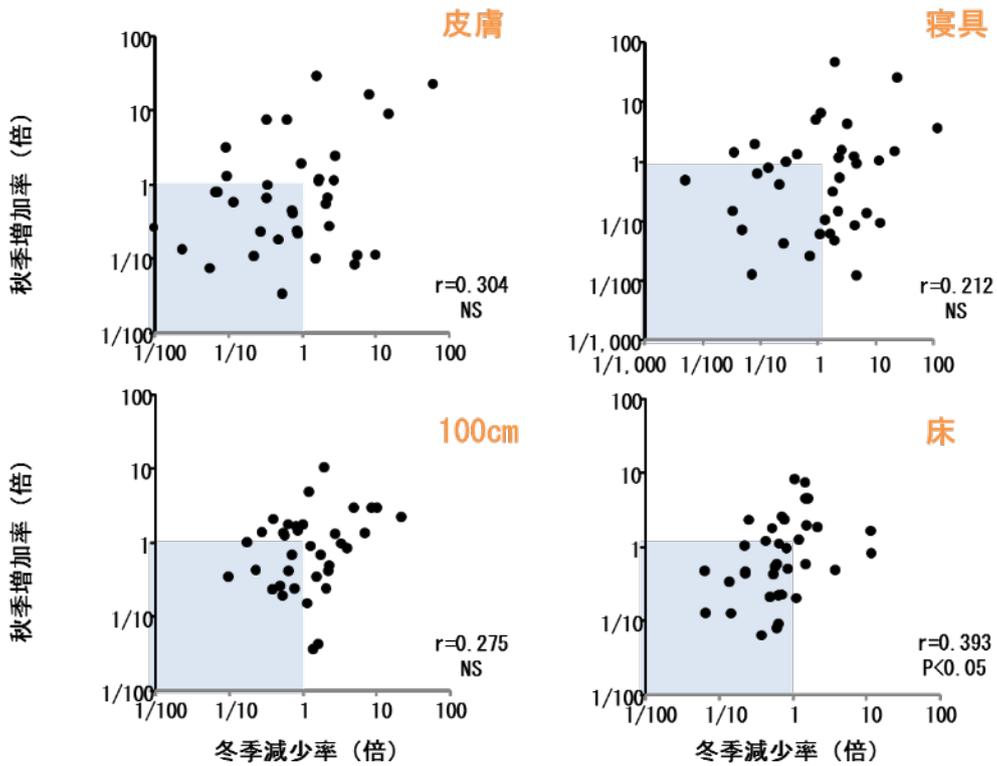


図6・症例提示

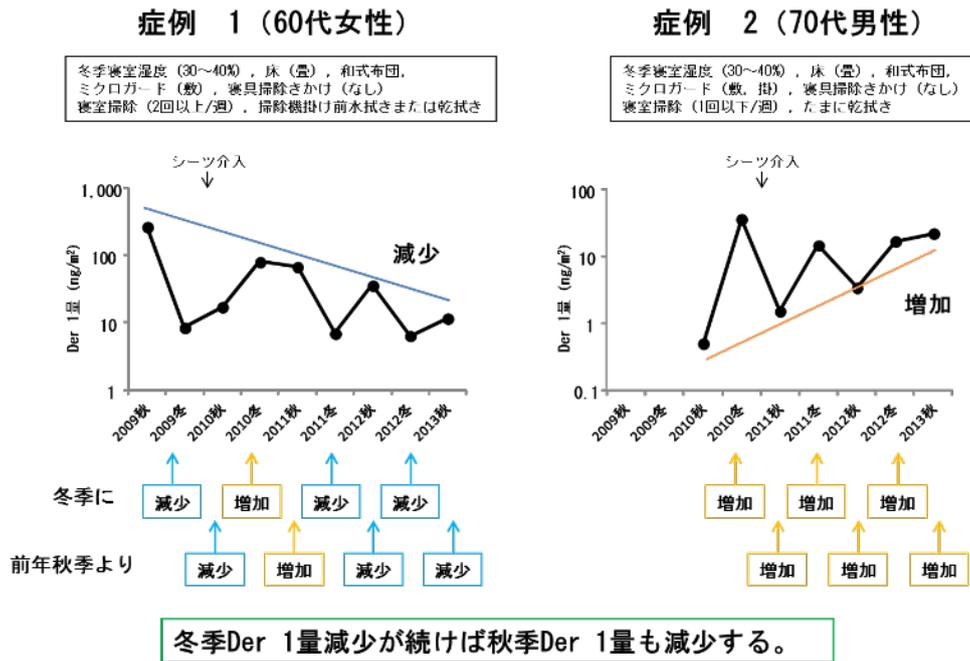


図7・リバウンドの有無別のDer 1量の経時的変化

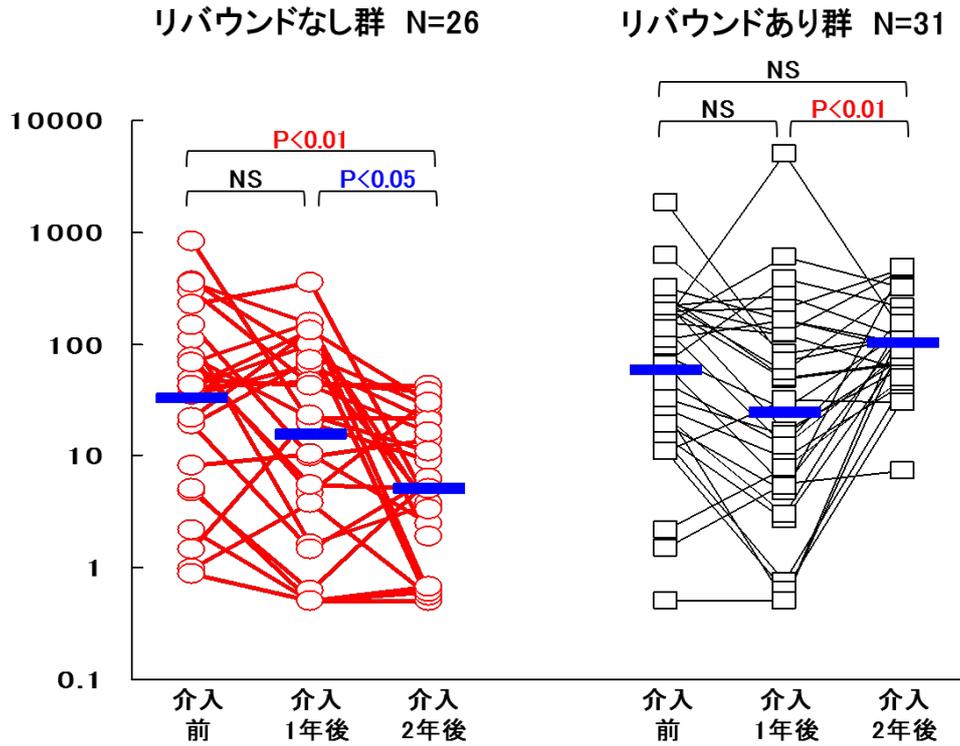


図8・リバウンドの有無別のエゴグラムパターンの比較

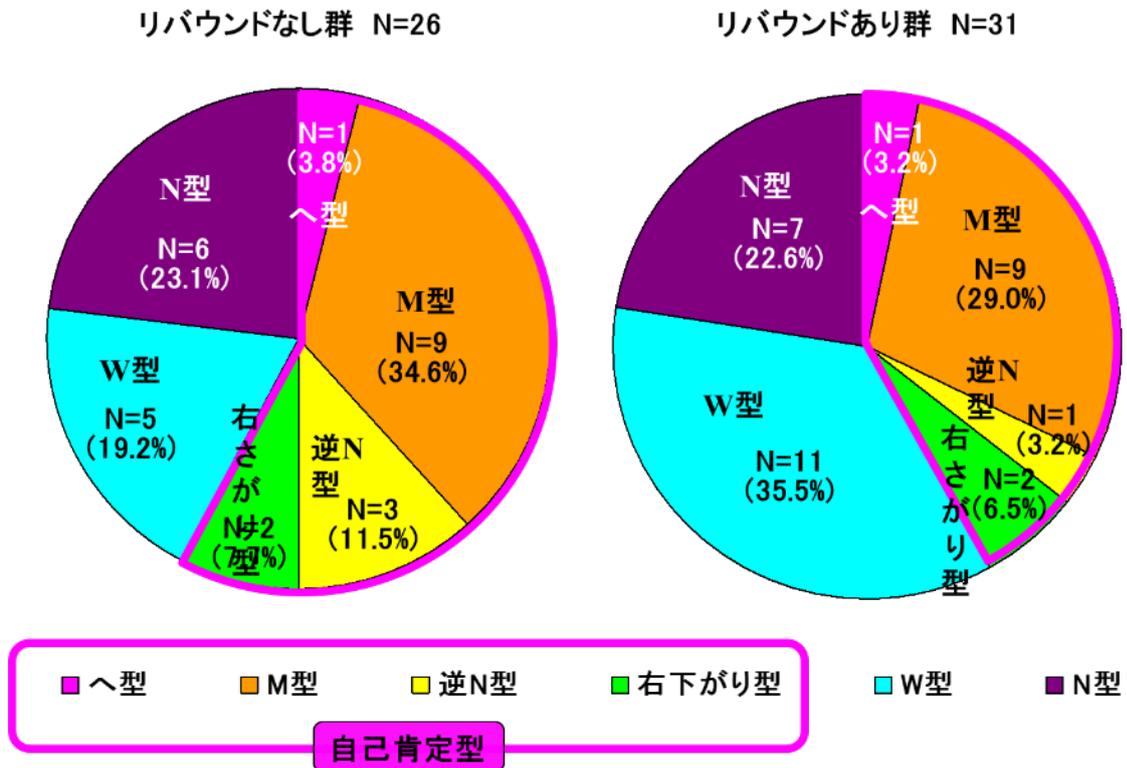


図9・リバウンドの有無別のエゴグラム

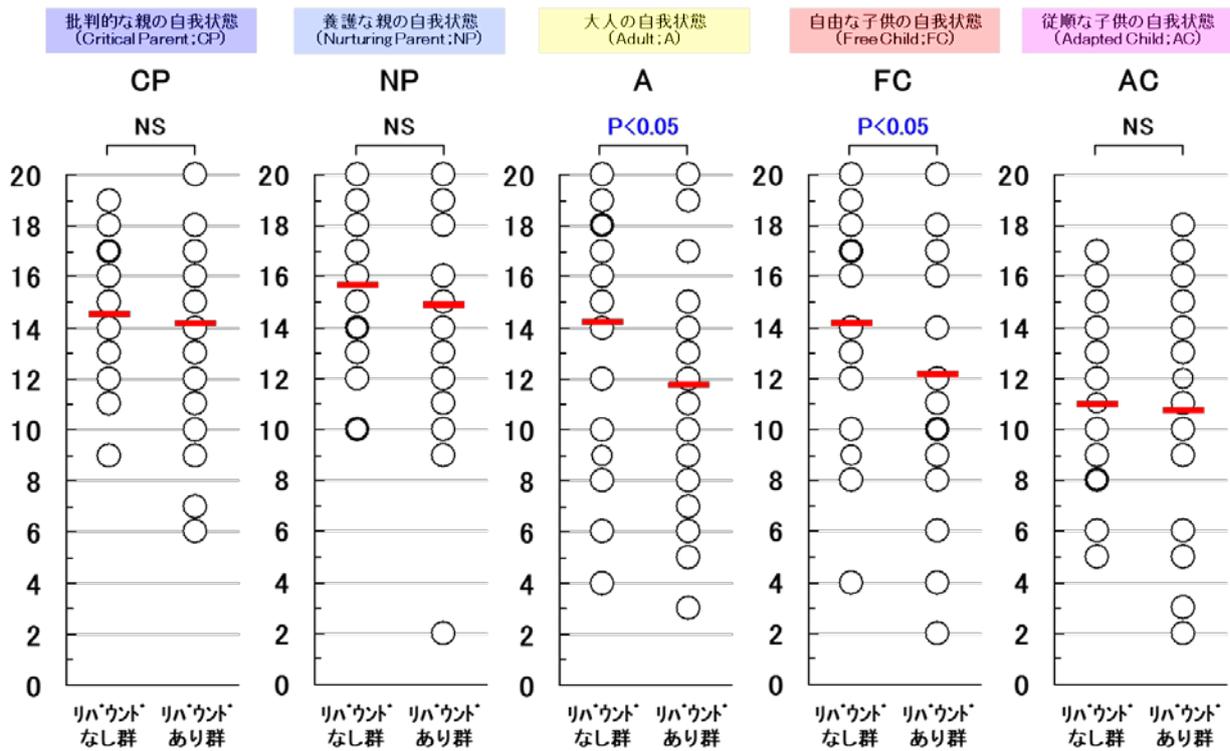
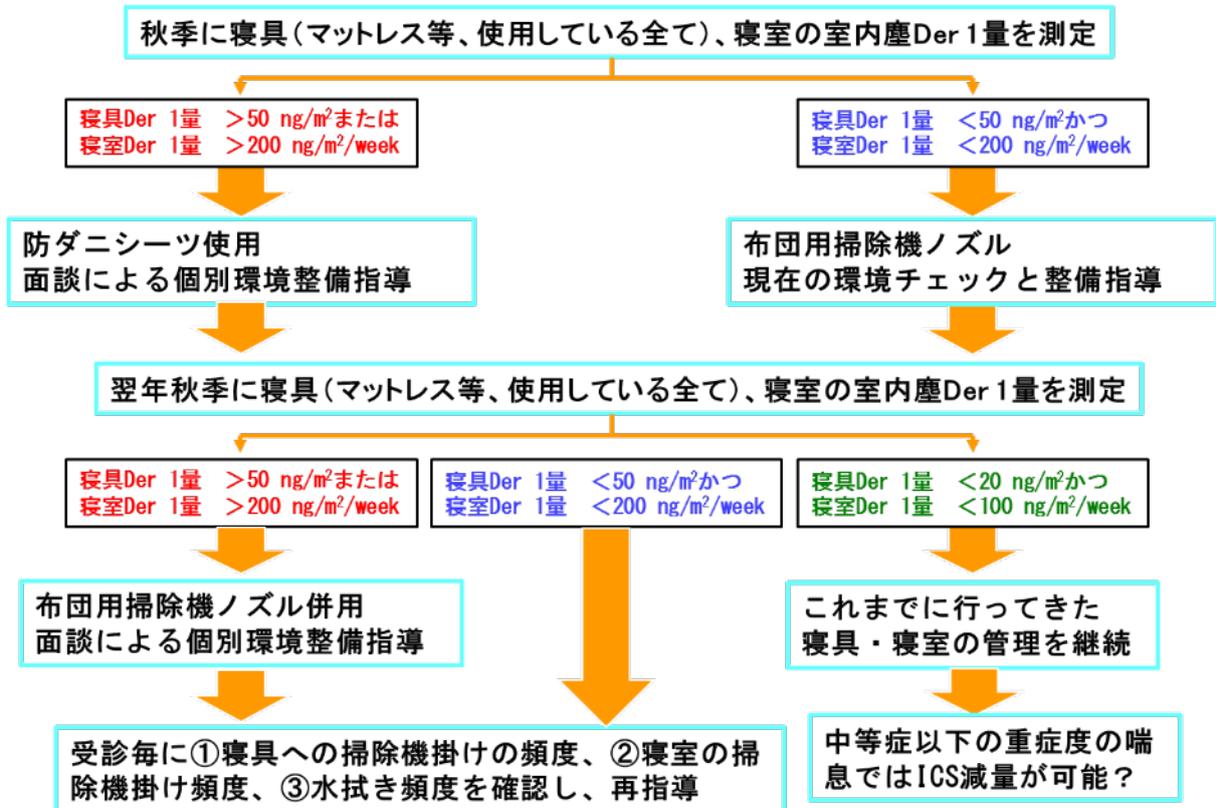


図10・寝具・寝室のDer 1量を減少させるための教育プログラム (手引き作成)



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

呼気一酸化窒素（FeNO）を用いた気管支喘息管理手法の確立

研究分担者	棟方 充	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	教授
研究協力者	斎藤 純平	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	講師
	佐藤 俊	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	学内講師
	福原 敦朗	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助教
	植松 学	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	助手
	鈴木 康仁	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	大学院生

研究要旨

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

A. 研究目的

喘息コントロールの最終目標は、呼吸機能が正常で、喘息症状や発作がなく、健常人とかわらぬ日常生活が送れることである。通常は自覚症状と呼吸機能検査を用いてコントロール状態を評価し治療を組み立てるが、それでも 20～50%の患者はコントロール不良であると報告されている。そこで、新たなコントロール指標として呼気一酸化窒素(FeNO)の応用が期待されている。しかし、これまでの大規模研究では、FeNO によるコントロールは従来法（自覚症状+呼吸機能）より吸入ステロイド（ICS）投与量や増悪リスクを減らしたという報告がある一方で、FeNO は急性増悪や ICS 投与量減少に寄与せず、かえって ICS 投与量を増したとの報告もある。これ

らの矛盾した結果が生じる一要因として FeNO 実測値の使用が挙げられる。即ち、FeNO 値には個人差や自己最良値があるため、FeNO 実測値よりも個々の変化率の方がコントロール状態を良く反映する可能性が高い。そこで我々は、喘息治療を変更せずに患者教育(喘息病態と重症度の説明、吸入指導など)を行った前後での FeNO 値、Asthma control test (ACT) スコア、呼吸機能 (FEV₁) の実測値と変化量の関係について検討した。結果として、FeNO 実測値よりも変化量の方が自覚症状や呼吸機能の変化と良好な相関を認めた。また、1年間良好なコントロール状態を保てる患者の予測指標として FeNO 変化率と ACT 変化量が有用である事も判明した。近年、ハンディーな小型 FeNO 測定器が開

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

B. 研究方法

1. 健常者における FeNO 値および PEF 値の日内変動の有無：

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

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

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

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

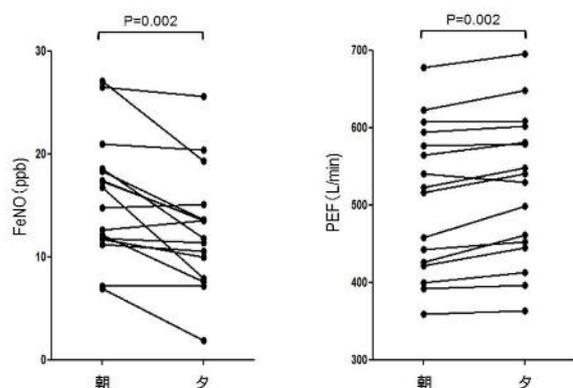
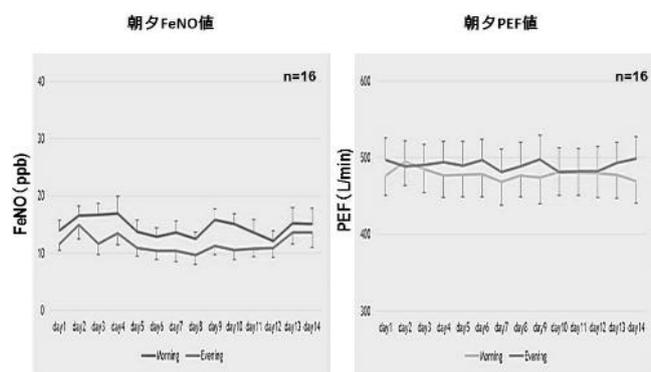
(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学倫理委員会において承認され、本研究に参加したすべての患者からインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

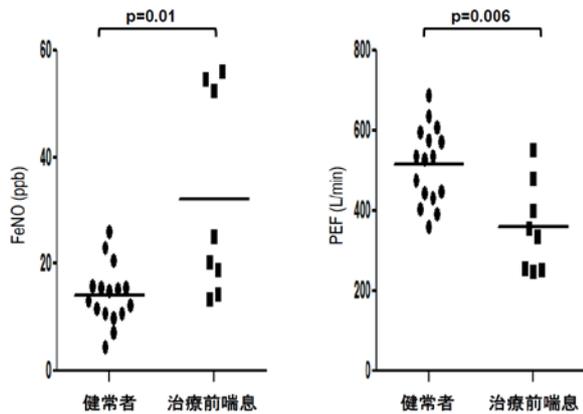
1. 健常者における FeNO 値および PEF 値の日内変動の有無：

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

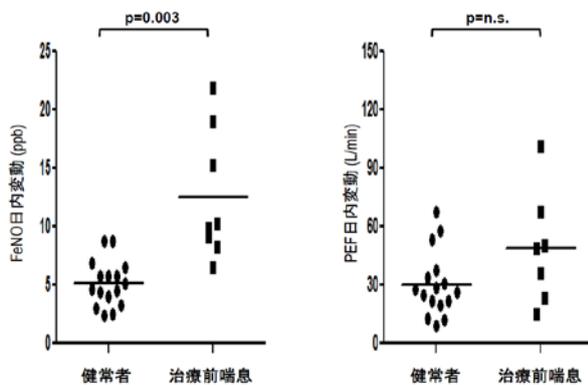


2. 未治療喘息患者に対する喘息治療前後の FeNO 値および PEF 値の実測値および日内変動の変化：

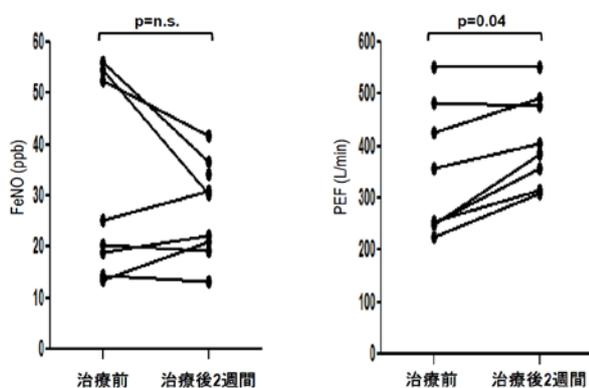
治療前喘息患者の FeNO 実測値は健常者と比べて有意に高値であり ($p=0.01$)、PEF 実測値は有意に低値であった ($p=0.006$)。



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

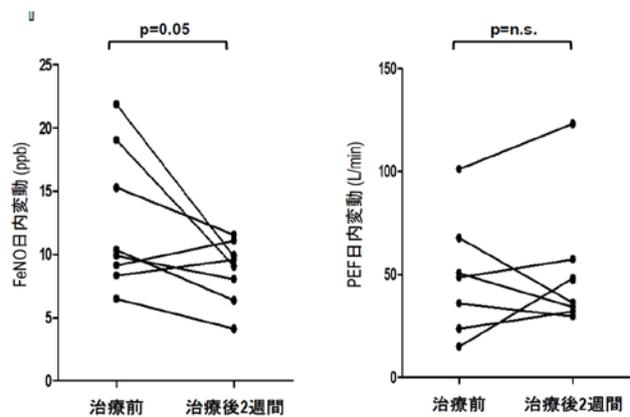


治療 2 週間後の FeNO 実測値は治療前と比べて差はなかった。一方、治療 2 週間後の PEF 実測値に関しては治療前と比べて有意に上昇していた ($p=0.04$)。



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

内変動は治療前と比べて変わりはなかった。



D. 考察

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

E. 結論

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

G. 研究発表

1.論文発表

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

2.学会発表

- 1) Saito J, Mackay AJ, Rossios C, Gibeon D, Macedo P, Sinharay R, Bhavsar PK, Munakata M, Wedzicha AJ, Chung KF. Hydrogen sulfide (H₂S) in sputum and serum as a novel biomarker of COPD. Annual Congress of European Respiratory Society, Munich, Germany, 2014
- 2) Uematsu M, Saito J, Suzuki Y, Fukuhara A, Sato S, Misa K, Nikaido T, Fukuhara N, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Concomitant use of fractionally exhaled nitric oxide (FeNO) and asthma control test (ACT) as markers for predicting asthma exacerbation. Annual Congress of European Respiratory Society, Munich, Germany, 2014
- 3) Fukuhara A, Saito J, Sato S, Suzuki Y, Uematsu M, Misa K, Nikaido T, Fukuhara N, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Rinnou K, Muraoka H, Suzuki H, Munakata M. The Relationship between serum uric acid and airflow limitation in the general Japanese population. Annual Congress of European Respiratory Society, Munich, Germany, 2014
- 4) Suzuki Y, Sato S, Saito J, Fukuhara A, Uematsu M, Misa K, Nikaido T, Fukuhara N, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Association between thunderstorm and asthma control. Annual Congress of European Respiratory Society, Munich, Germany, 2014
- 5) 斎藤純平、Mackay A、Wedzicha J、Chung KF、棟方充. 血清・喀痰硫化水素濃度は COPD の新たな急性増悪予測指標となる. 第 54 回日本呼吸器学会総会. 大阪、2014.4
- 6) 福原敦朗、斎藤純平、佐藤俊、鈴木康仁、植松学、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、谷野功典、石田卓、林王克明、村岡英夫、鈴木仁、棟方充. 一般集団検診における気流閉塞と血清尿酸値との関係. 第 54 回日本呼吸器学会総会. 大阪、2014.4
- 7) 佐藤俊、斎藤純平、福原敦朗、植松学、鈴木康仁、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、谷野功典、石田卓、棟方充. 福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座. COPD における安定期 FeNO 値の検討. 第 54 回日本呼吸器学会総会. 大阪、2014.4
- 8) 斎藤純平、棟方充、Chung KF. 呼気一酸化窒素 (FeNO) の日内変動は喘息コントロール指標として有用である. 第 26 回日

本アレルギー学会. 京都、2014.05

9) 植松学、斎藤純平、佐藤俊、福原敦朗、鈴木康仁、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、谷野功典、石田卓、棟方充. 福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座. 台風により症状悪化をきたす喘息症例の検討. 第26回日本アレルギー学会. 京都、2014.05

10) 鈴木康仁、斎藤純平、佐藤俊、福原敦朗、植松学、美佐健一、二階堂雄文、福原奈緒子、王新涛、谷野功典、石田卓、棟方充. 福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座. 咳嗽患者における Leicester Cough Questionnaire(LCQ)の有用性の検討. 第26回日本アレルギー学会. 京都、2014.05

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書**

高齢者喘息の病態解明と治療・管理法の確立に関する研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

（倫理面への配慮）

研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行った。研究対象者とこの符号（番号）を結びつける対応表は外部に漏れないよう厳重に保管した。

表1

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

C. 研究結果

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

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

図1

疾患・薬剤に関する認識度（DPI 42例）

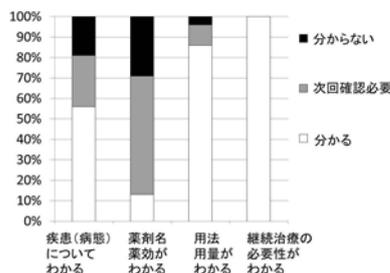
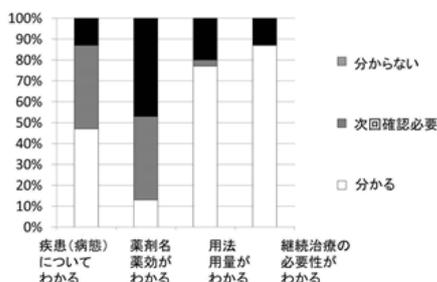


図2

疾患・薬剤に関する認識度（pMDI 32例）



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

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

図3

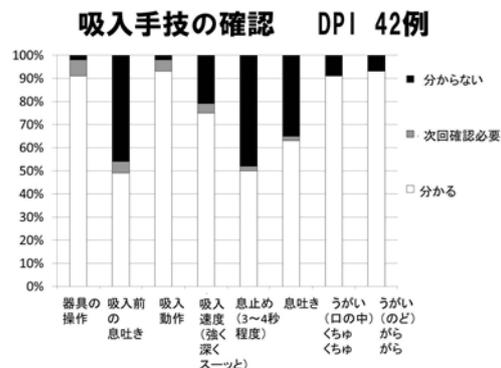
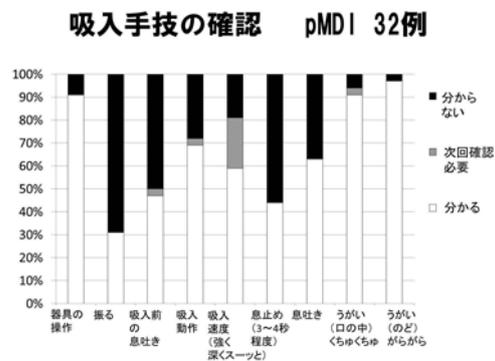
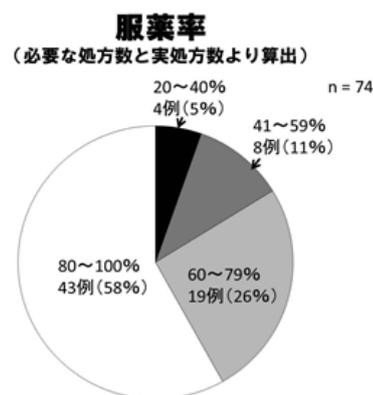


図4



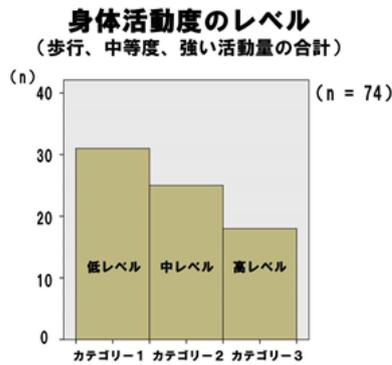
服薬率は、20~40%：5%、41~59%：11%、60~79%：26%、80~100%：58%と、約半数の患者が80%以上であった（図5）。

図5



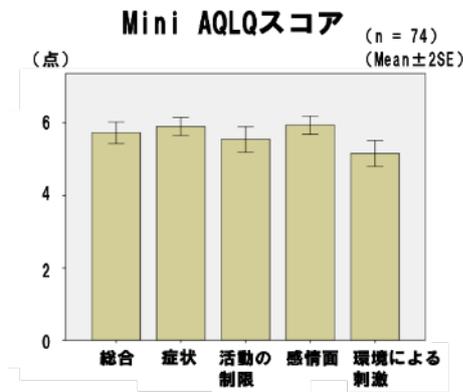
身体活動度レベルは、カテゴリー1（低レベル）：42%、カテゴリー2（中レベル）：34%、カテゴリー3（高レベル）：24%と、約半数で低レベルの身体活動度であった（図6）。

図 6



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

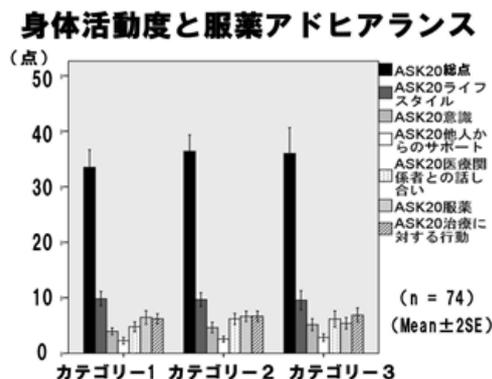
図 7



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

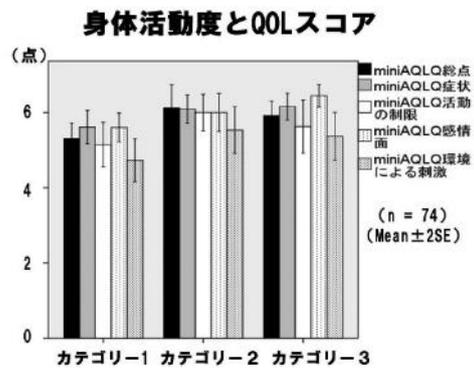
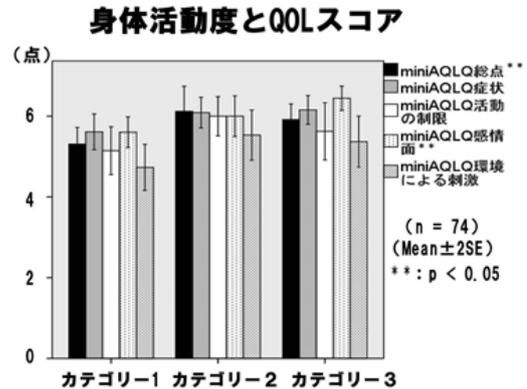
ASK-20による服薬アドヒアランス点数が高いほど、アドヒアランスの障壁が大きいのか、アドヒアランス行動に問題があることを示す。身体活動度とASK-20総点や各ドメインとの間には有意な関連性は認められなかった（図8）。

図8



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

図 9



D. 考察

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

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

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

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

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

E. 結論

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

G. 研究発表

1.論文発表

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

2.学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

強制オシレーション法による喘息のクラスター分類に関する研究

研究分担者 檜澤伸之 筑波大学医学医療系呼吸器内科 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

C. 研究結果

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

A群で平均27.5年、B群で15年と有意にA群で長かった。

D. 考察

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

E. 結論

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

G. 研究発表

1.論文発表

1)清水薫子, 今野 哲, 木村孔一, 荻 喬博,

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

2)飯島弘晃, 山田英恵, 谷田貝洋平, 金子美子, 内藤隆志, 坂本透, 増子裕典, 広田朝光, 玉利真由美, 今野哲, 西村正治, 檜澤伸之: アレルゲン特異的 IgE 反応性から分類した喘息フェノタイプ—Thymic stromal lymphopietin (TSLP) 遺伝子と喫煙の役割—.アレルギー 2014; 63(1): 33-44

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

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

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

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

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

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

2.学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

乳幼児喘息の病態解明と治療法の確立に関する研究

研究分担者	近藤直実	岐阜大学 名誉教授/平成医療短期大学 学長
研究協力者	松井永子	岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床准教授
	加藤善一郎	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授
	寺本貴英	岐阜大学医学部 非常勤講師
	大西秀典	岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
	川本典生	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 併任講師
	金子英雄	国立病院機構長良医療センター臨床研究部 部長
	後藤加寿美	揖斐厚生病院 小児科
	篠田紳司	郡上市民病院 副院長
	鹿野博明	大垣市民病院 小児科
	福富 悌	福富医院 院長
	多賀俊明	市立長浜病院 院長
	木全かおり	かわしまファミリークリニック 小児科

研究要旨

乳幼児喘息の病因病態の解明、乳幼児喘息早期診断のための質問票の作成、および乳幼児喘息の治療法の確立を目的とする。平成 26 年度は上記目的のうち、主として、乳幼児喘息そのものの軽快、治癒を目指した治療法の確立につき試案（両輪療法－近藤）を作成し、その治療法を実践して評価した。その結果、制御性 T 細胞の一つの重要な指標である Treg の比率は、Th2 サイトカイン阻害薬の使用前に比べて、使用後 1 か月で、増加する傾向がみられた。さらに今回は、使用後 3～6 か月（day90-180）の状況を検討するプロトコールを作成して、すすめた。その結果、別の症例 11 例で、使用後 3～6 か月（day90-180）でみたところ、Th1/Th2 比が増加する症例が多かった。特に LTC4S A-444C の変異型、IL-13 R110Q の野生型で上昇する症例が多かった。

A. 研究目的

乳幼児喘息の病因病態の解明、乳幼児喘息早期診断のための質問票の作成、および乳幼児喘息の治療法の確立を目的とする。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

本研究は倫理審査委員会において承認を得て、患者あるいは保護者の同意を得、十分に個人情報保護などに配慮して行った。

C. 研究結果

乳幼児喘息の軽快、治癒を目指して、抗炎症薬(吸入ステロイド等)に加えて Th1/Th2 バランスを是正するとされる Th2 サイトカイン阻害薬を使用するプロトコールを作成して、検討した（表 1）。

そのプロトコールは、気管支喘息として 1 か月以上何らかの長期管理薬を使用している小児を対象とし、Th2 サイトカイン阻害薬を追加処方し、臨床症状の経過および前後のパラメーターの比較を行った。パラメーターとしては、Th1/Th2, Treg(CD4, CD25, FoxP 陽性細胞), Th17, IgG4, IgE とした。また、薬剤反応性確認のため、喘息日誌の記載、有効性

と遺伝子多型 (ロイコトリエンC4 合成酵素、インターロイキン 13) との関連性についても検討した。11 例で検討された。その結果、制御性 T 細胞の一つの重要な指標である Treg の比率は、Th2 サイトカイン阻害薬の使用前に比べて、使用后 1 か月で、増加する傾向がみられた。

表 1 対象および方法

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

表 2 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化 (倍) 3-6 ヶ月

Th2 サイトカイン阻害薬投与前後 (3-6 か月) の変化 (倍)										
LTC4S (A-444C)	IgE	IgG4	Th1/Th2	Th1	Th2	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Th17 (%Gated)	Th17 (%Total)	
AA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	1.04	0.90	
AA	0.68	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	1.40	2.00	
野生	AA	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43	0.38
AA	AA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00	1.50
AA	AA	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51	1.00
AA	AA	1.50	1.00	0.94	1.24	1.31	0.87	0.83	1.33	1.00
平均	0.94	1.16	0.96	1.08	1.35	0.98	0.945	0.95	1.08	
AC	0.53	2.34	0.86	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20	1.00	
AC	0.60	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88	1.50	
変異	AC	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.69	0.63	1.74	1.33
AC	AC	1.53	0.91	1.18	1.47	1.25	0.74	0.73	0.32	0.20
AC	AC	1.40	0.86	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83	4.50
平均	1.14	1.17	1.29	1.08	0.91	0.91	0.914	1.99	1.71	

さらに今回は、使用后 3~6 か月 (day90-180) で検討した (表 2.3) その結果、別の症例 11 例で、使用后 3~6 か月 (day90-180) でみたところ、Th1/Th2 比が増加する症例が多かった。特に LTC4S A-444C の変異型、IL-13

R110Q の野生型で上昇する症例が多かった。

表 3 Th2 サイトカイン阻害薬投与前後の変化 (倍) 3-6 ヶ月

Th2 サイトカイン阻害薬投与前後 (3-6 か月) の変化 (倍)										
IL-13 (R110Q)	IgE	IgG4	Th1/Th2	Th1	Th2	Treg (リンパ)	Treg (CD4)	Th17 (%Gated)	Th17 (%Total)	
GG	0.68	1.00	0.34	1.00	3.00	0.89	0.96	1.40	2.00	
GG	0.60	0.83	1.59	0.94	0.58	0.97	0.95	0.88	1.50	
野生	GG	0.29	1.06	1.33	1.21	0.91	0.95	0.87	0.43	0.38
GG	GG	1.62	0.92	1.03	0.91	0.88	0.69	0.63	1.74	1.33
GG	GG	1.04	1.75	1.15	0.95	0.79	1.41	1.09	0.51	1.00
GG	GG	1.53	0.91	1.18	1.47	1.25	0.74	0.73	0.32	0.20
平均	0.96	1.08	1.10	1.08	1.24	0.94	0.87	0.88	1.07	
GA	1.31	1.20	0.90	1.18	1.31	0.73	0.78	1.04	0.90	
GA	0.53	2.34	0.86	1.11	1.27	0.87	0.87	1.20	1.00	
変異	GA	0.84	0.97	1.12	0.88	0.80	1.02	1.14	1.00	1.50
GA	GA	1.40	0.86	1.81	0.98	0.55	1.26	1.39	5.83	4.50
GA	GA	1.50	1.00	0.94	1.24	1.31	0.87	0.83	1.33	1.00
平均	1.12	1.27	1.13	1.08	1.05	0.95	1.00	2.08	1.72	

D. 考察と E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

2.学会発表

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

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

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

日本における小児期発症気管支喘息のフェノタイプに関する研究

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

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

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

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

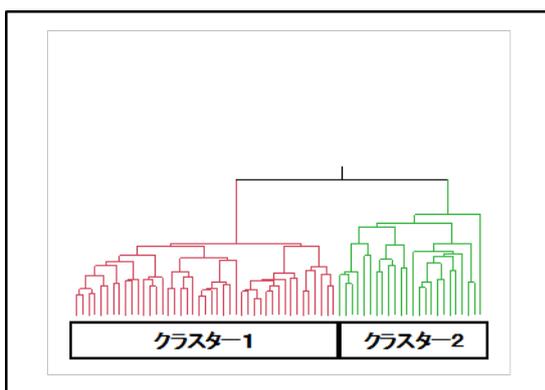
（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

クラスター解析により、2つのクラスターが同定された（図）。

図 小児期発症気管支喘息患者におけるクラスター解析結果



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

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

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

D. 考察

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

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

E. 結論

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

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

長瀬洋之^{1,2}、釣木澤尚実^{1,3}、岩永賢司^{1,4}、田中明彦^{1,5}、谷田貝洋平^{1,6}、斎藤純平^{1,7}、鈴木真穂^{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

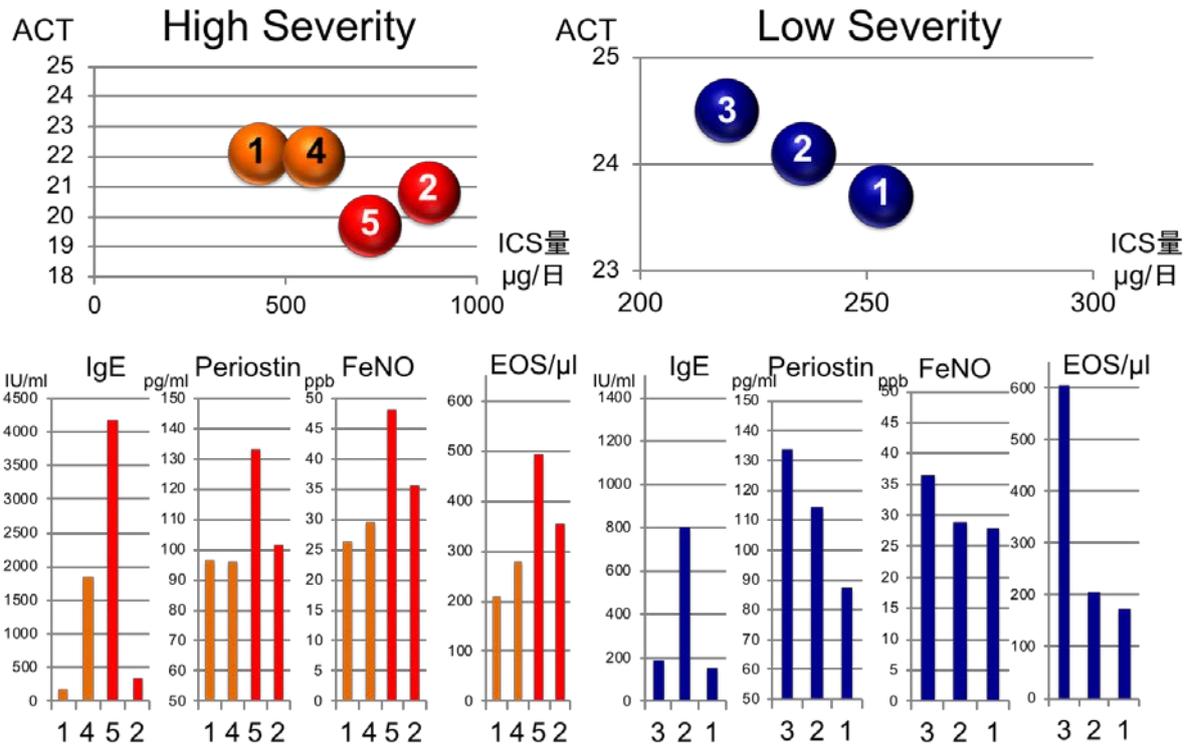
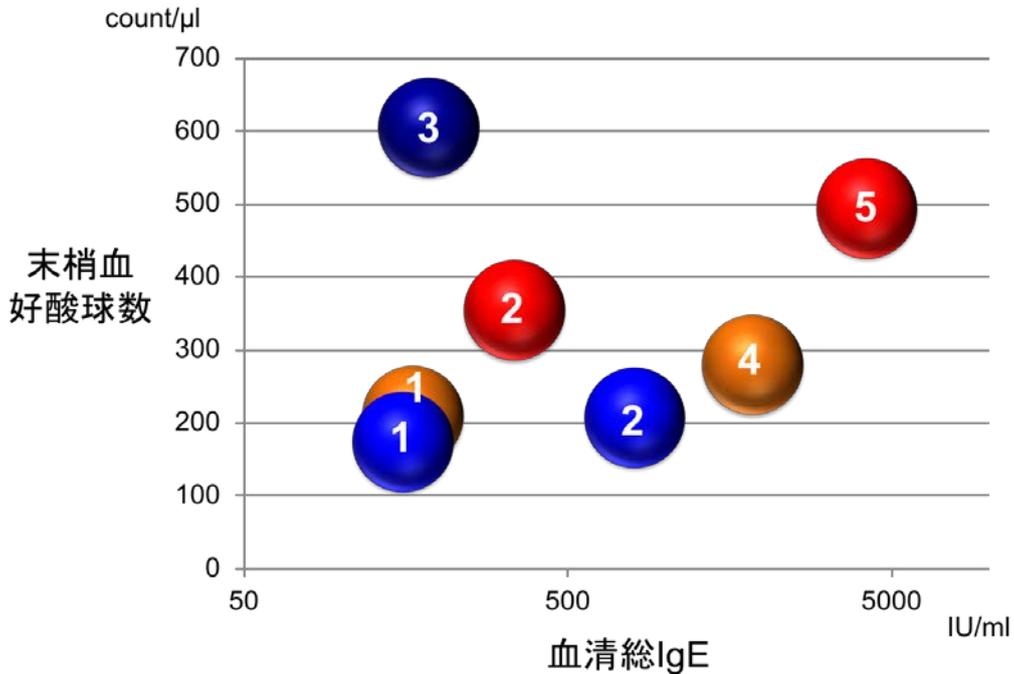


図2. クラスター別の炎症背景の特徴



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

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

喘息重症度と IgE の経年的変化に関する前向き研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

過去に我々は、平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金研究（大田班）にて、総 IgE 値が過去 10 年間に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。そこで今回、我々は同結果を検証するために前方視的試験を行った。

B. 研究方法

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

FeNO は NioxMINO (Niox; Aerocrine AB,

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

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

C. 研究結果

1) 患者背景因子

患者背景因子を表 1 に示す。

表 1. 患者背景

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

2) 患者背景因子と重症度

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

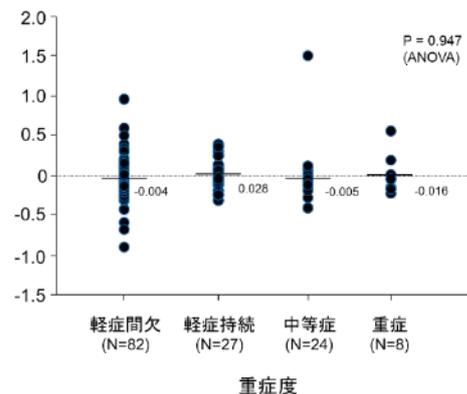
表 2. 患者背景因子と重症度 (ロジスティック回帰分析)

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

3) $\Delta \log \text{IgE}$ と重症度別

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

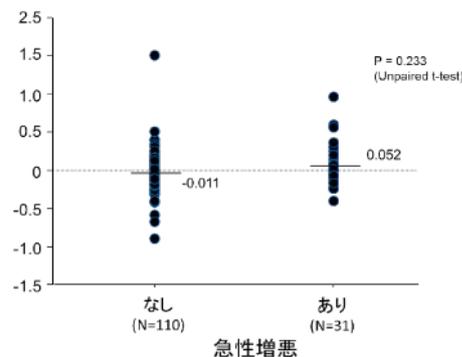
図 1. 重症度別 $\Delta \log \text{IgE}$



4) $\Delta \log \text{IgE}$ と急性増悪

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

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

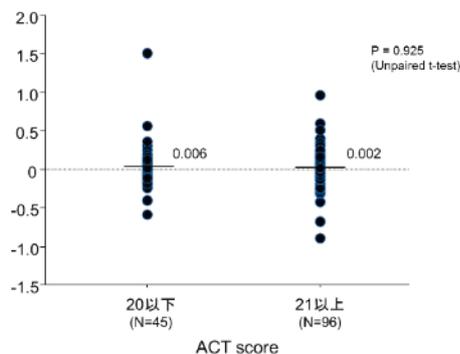


5) $\Delta \log \text{IgE}$ と ACT

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

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

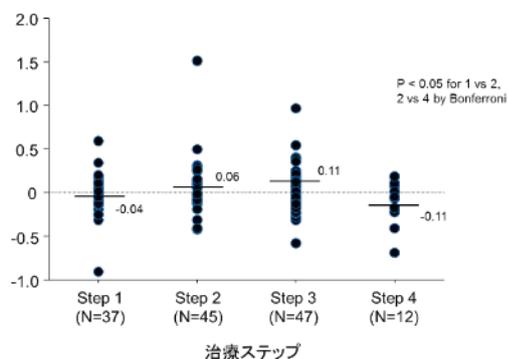
図3. ACTと $\Delta \log \text{IgE}$ の関連性



6) $\Delta \log \text{IgE}$ と治療ステップ

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

図4. 治療ステップ別 $\Delta \log \text{IgE}$



7) $\Delta \log \text{IgE}$ と患者背景

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

表3. $\Delta \log \text{IgE}$ と患者背景

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

8) 特異的IgE抗体

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

D. 考察

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

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

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

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

2.学会発表

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

する前向き研究. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014年. 大坂

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

気管支喘息に関する医療連携システムの活用に関する研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

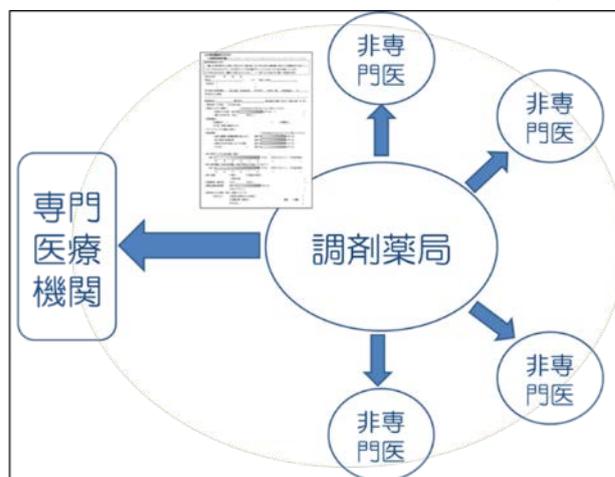


図1. 調剤薬局(薬剤師)発「吸入服薬情報提供書」による医薬連携システム

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

B. 研究方法

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

＜実施期間＞2014年10月初旬の2週間

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

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

＜薬剤師からの評価＞

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

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

＜処方医からの評価＞

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

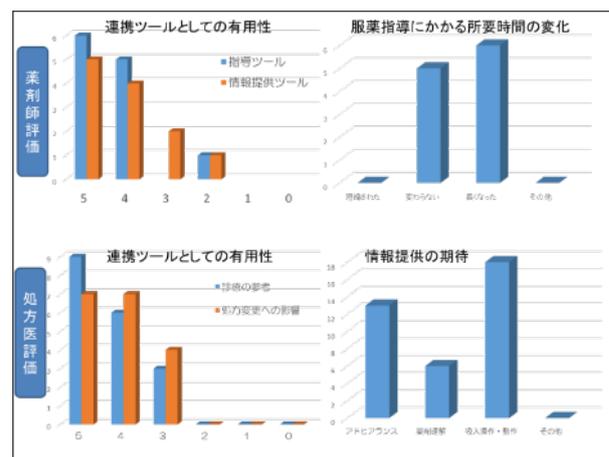


図2. 調剤薬局（薬剤師）発「吸入服薬情報提供書」に関する薬剤師および処方医による連携ツールとしての使用感および情報共有に関する評価

られた。（図2）

D. 考察

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

また、薬剤師から処方医に向けて発信する「服

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

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

E. 結論

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

G. 研究発表

- 1.論文発表
- 2.学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書

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

研究協力者 森川 昭廣 群馬大学 名誉教授
社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギー研究所 所長
荒川 浩一 群馬大学大学院医学系研究科小児科学 教授
滝沢 琢己 群馬大学大学院医学系研究科小児科学 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

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

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

症の予知をプロパビリティカーブで求めて検討した。

B. 研究方法

1) 尿中ロイコトリエン測定方法

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

2) 喘息予知テスト

研究協力者 MT の診療所を平成 24 年 2 月か

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

C. 研究結果

1) 尿中ロイコトリエン E4 量の新しい測定方法の開発

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

2) 喘息予知テスト

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

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

(表 1)

喘息予知テスト(asthma prediction tool)

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

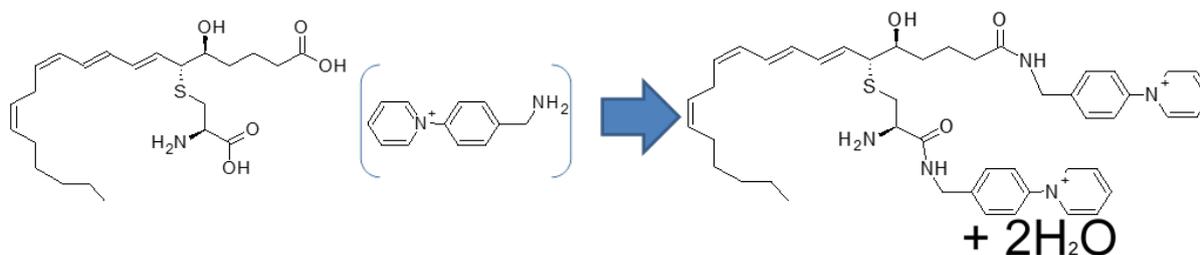
(表 2)

喘息予知テスト(2)

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

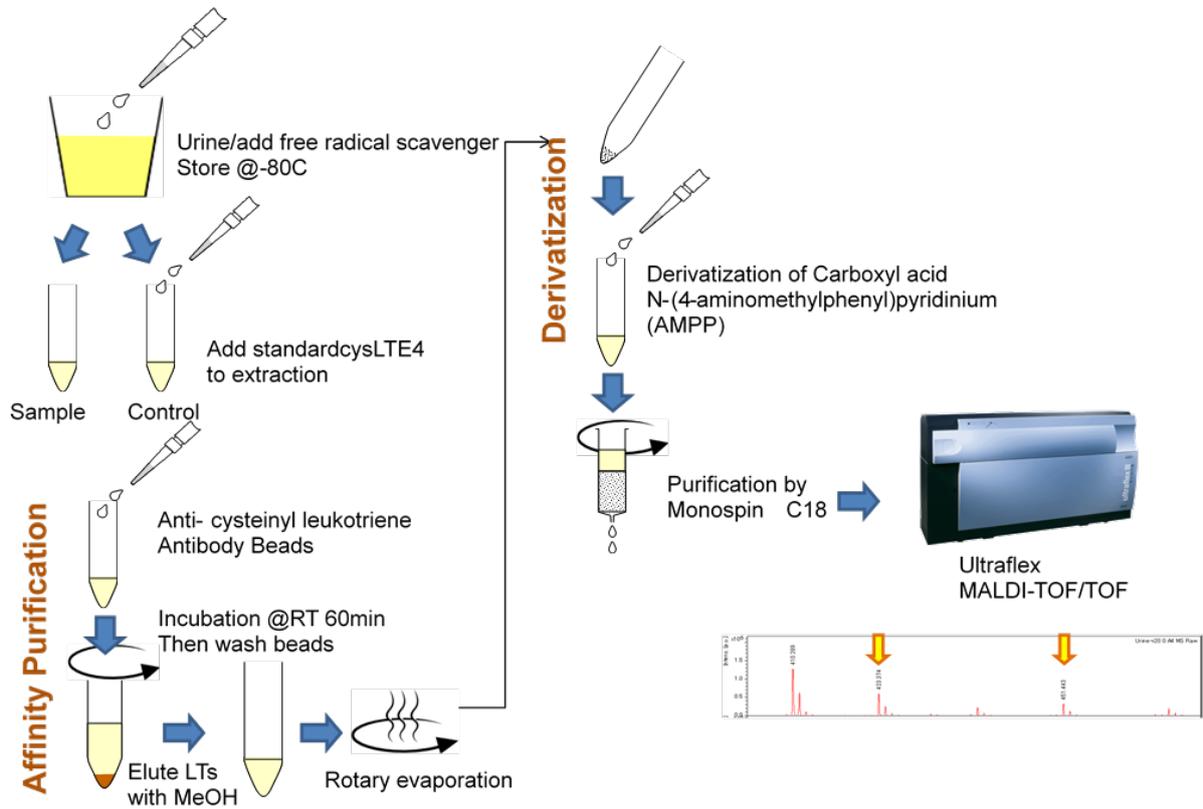
(図 1)

Delivatization of Leukotriene E4

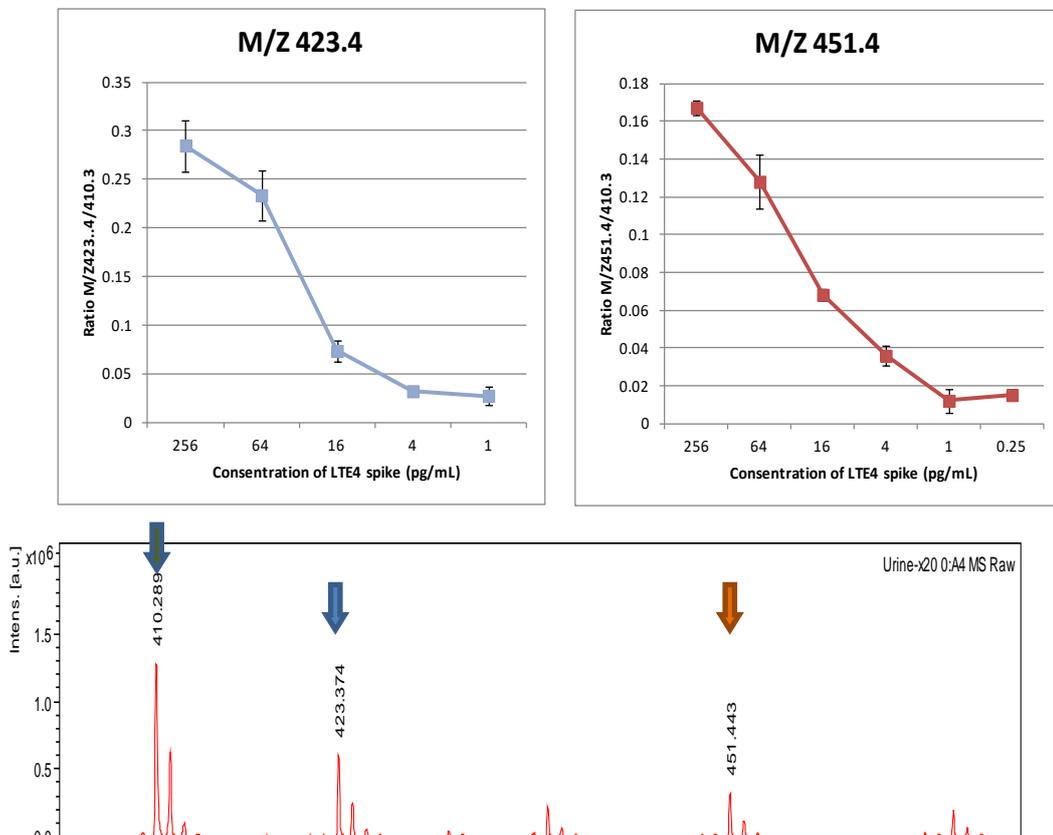


N-(4-aminomethylphenyl)pyridinium (AMPP)
+ EDC, HOBT, CH₃CN, DMF H₂O
60C 30min Rxn.

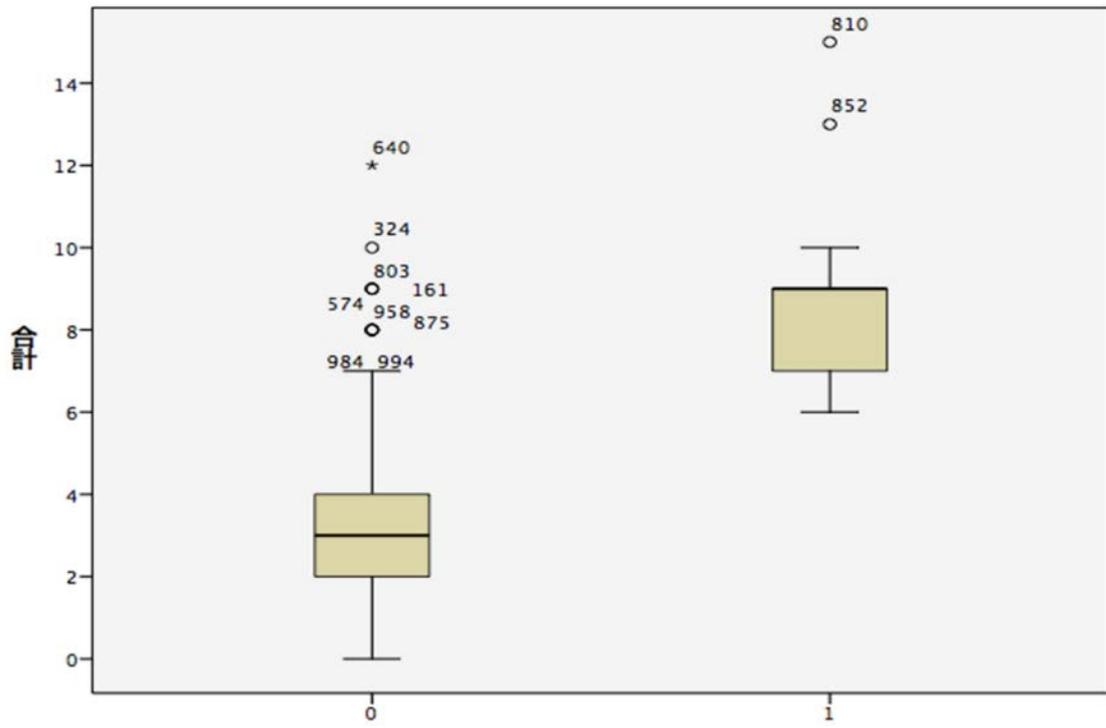
(☒) 2)



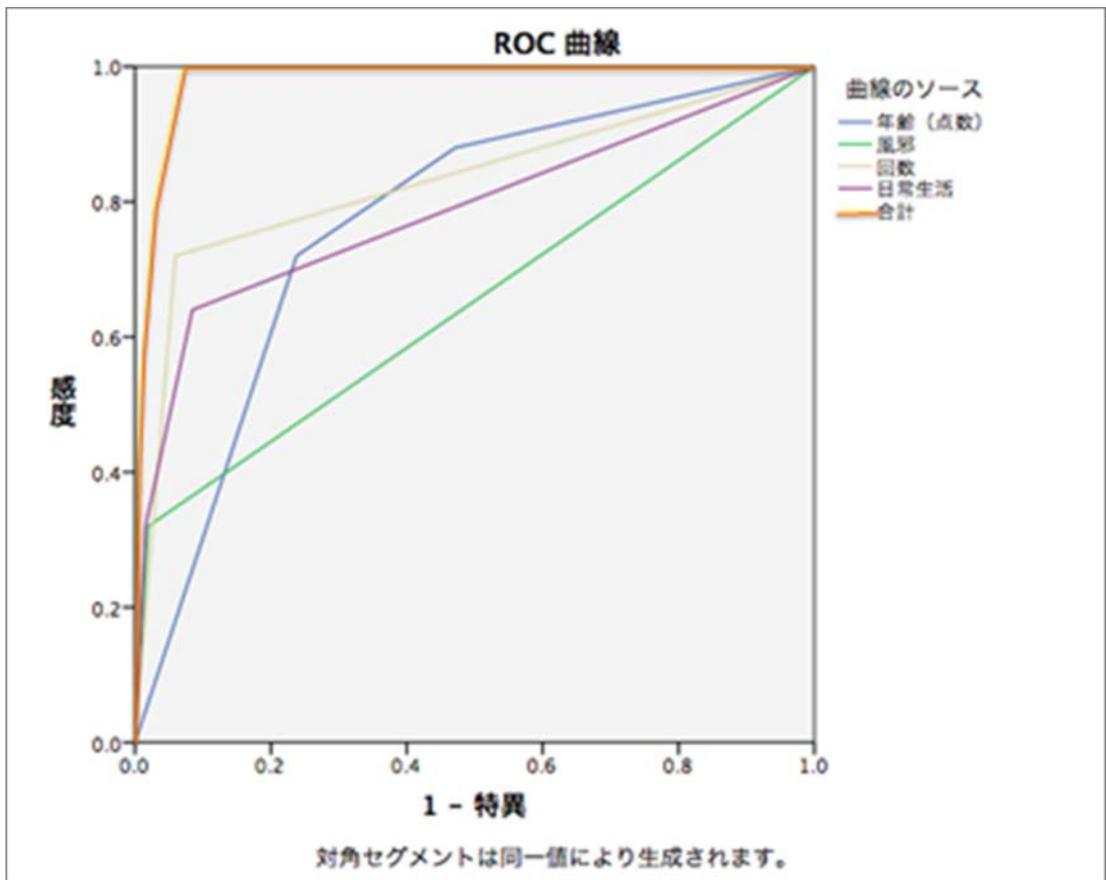
(☒) 3)



(図 4)



(図 5)



**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））
分担研究報告書**

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

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

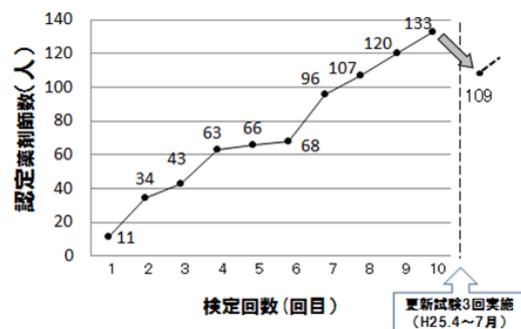


図1. 認定吸入指導薬剤師数の推移(岐阜県東濃地区)

B. 研究方法

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

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

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

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

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

調査期間：2013年12月～2014年6月とした。

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

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

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

調査期間：2014年5月～2014年8月とした。

（倫理面への配慮）

アンケートは無記名とし、結果等は個人情報として管理し、厳格に扱った。

C. 研究結果

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

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

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

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

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

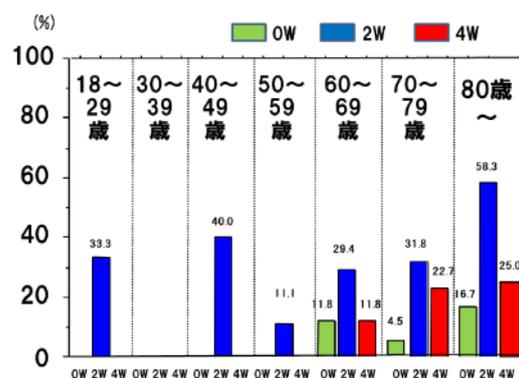
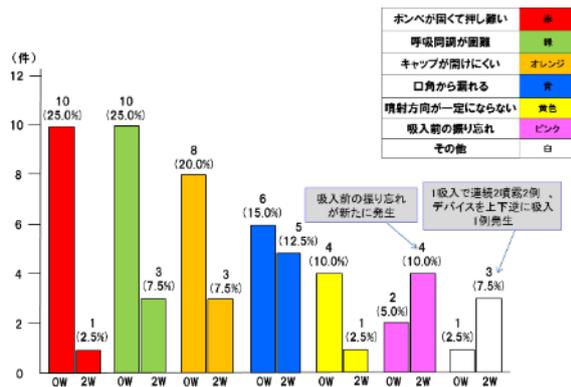


図. 年代別のピットホール発生率の推移（4週間）

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

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



D. 考察

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

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

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

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

継続的な吸入指導が必要である。

E. 結論

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

G. 研究発表

1.論文発表

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

2.学会発表

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻(号)	ページ	出版年
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	58	66-76	2014

IV. 主な成果物

自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の 実行に関する指針

平成24～26年厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

「気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理法の
普及に関する研究」研究班作成

目次

1. 現状と課題	2
2. 喘息死ゼロ作戦とは	5
3. 実行のための組織	6
4. 実施内容の実際	6
(1) モデル医療圏における診療体制の確保及び医療連携事例集の作成	6
(2) 病院や診療所等の医療関係者を対象とした研修の実施	8
(3) 患者カードの配布の促進並びに患者自己管理の普及	12
(4) 喘息診療担当医師名簿の作成等による医療機関情報の提供	13
(5) 地域の喘息患者の実態把握を目的とした分析調査の実	14
(6) 事業実施の評価	14
資料 喘息の疾患としての特徴 (医療関係者向け資料)	15
1. 喘息の病態	15
2. 喘息の疫学	16
3. 喘息の臨床	20
4. 治療	23

平成24～26年厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

「気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理法の普及に関する研究」研究班作成

研究代表者 大田 健
独立行政法人国立病院機構東京病院 院長

研究分担者

棟方 充 福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座 教授
東田有智 近畿大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門 教授
檜澤伸之 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻
呼吸器病態医学分野 教授
近藤直実 岐阜大学 名誉教授 / 平成医療短期大学 学長
下条直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 准教授
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 講師
長瀬洋之 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 准教授

平成26年11月3日まで

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
センター長

平成26年11月4日から

釣木澤尚実 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 医師

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
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
森川昭廣 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
中村浩之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授

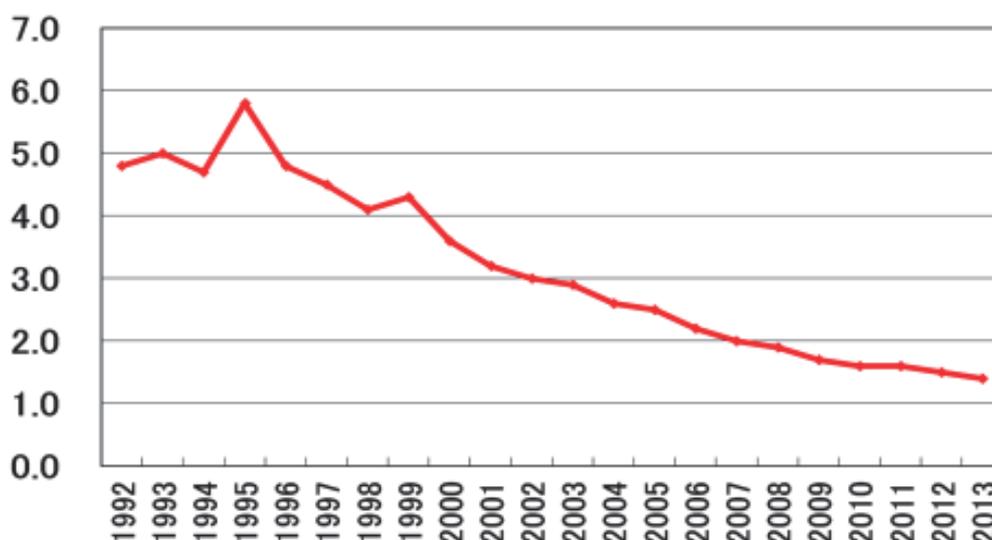
1. 現状と課題

厚生労働省人口動態調査によると、5～34歳の年齢階級別喘息死亡率は、1995年には10万人当たり0.7人であったが、1996年以降減少し始め2001年には0.3人にまで減少し、2007年からは総数0.1、男0.1、女0.1以下となり、さらに低下して、わが国の5～34歳の年齢階級喘息死亡率は国際的には最も低い群に属するに至っている。

また、全年齢における喘息の死亡数は、1995年7,253人とピークを示した後1996年 5,926人と減少し、2000年 4,427人、2004年 3,283人と順調に減少してきた。そして、「喘息死ゼロ作戦」の取り組みが開始された2006年には前年の3,198人から2,778人へと減少し、2013年には1,728人（10万人当たり1.4人）まで減少して7年間で1,050人の減少をみている（図1）。

図1 喘息死亡率(人口10万人対) 全国

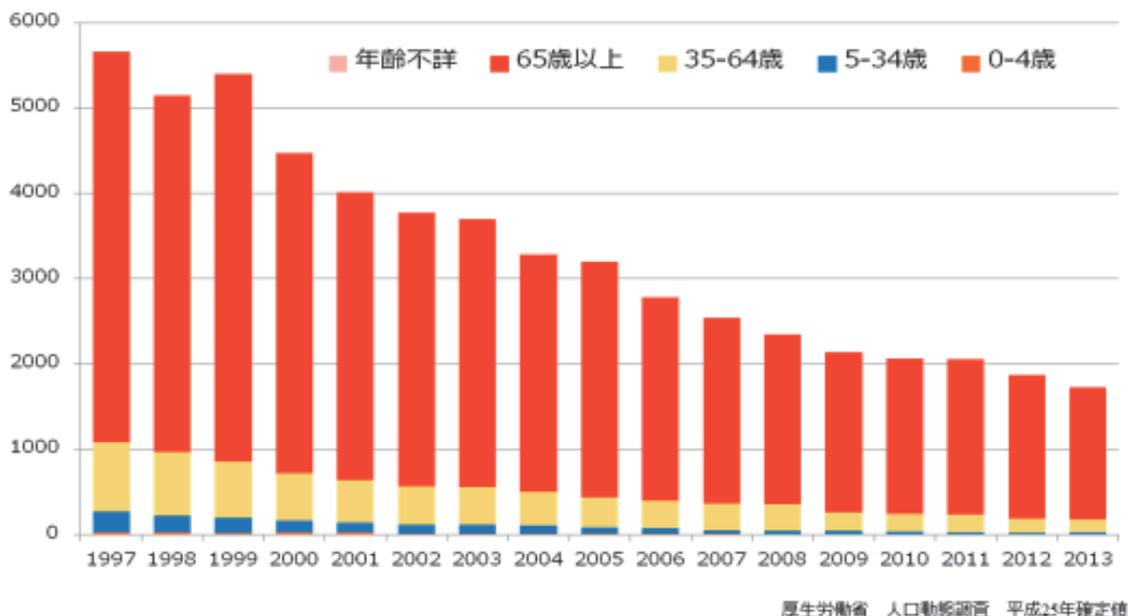
人口10万人対
喘息死亡者数(人)



厚生労働省 人口動態調査 平成24年確定値

しかし、さらに喘息死をゼロに近づけ喘息の予後を改善するためには、より有効な対策が必要である。なお、死亡患者の年齢は、小児の喘息死亡率は減少して低率となり、2011年の19歳以下の喘息死亡数（総数）は5人であるが、成人では65歳以上の高齢者が毎年80～90%を占めており、高齢者喘息への対応が今後の課題である（図2）。

図2 年齢別 喘息死

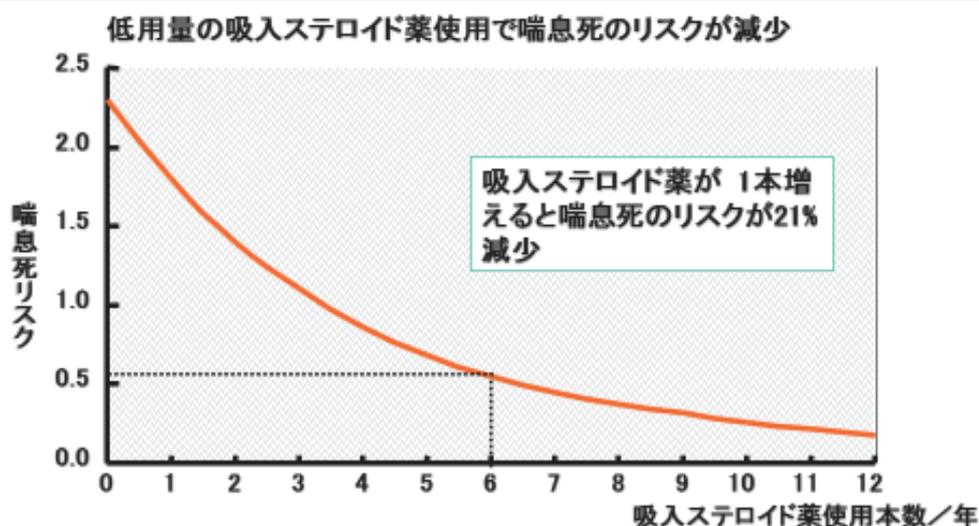


死亡に至る原因は、重篤な発作による窒息死である。そして、重篤な発作の誘因としては、気道感染が最も多く、過労、ストレスがこれに続き三大誘因をなしている。その他には、治療薬の中止、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の過剰使用、副腎皮質ステロイド(ステロイド)の中止・減量、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の投与によるアスピリン喘息の誘発、 β_2 遮断薬の使用(降圧薬、点眼薬)などが挙げられている。成人喘息死では、発作開始後1時間以内が13.6%、3時間以内と合わせると29.7%となり、急死が多い。発作から死亡までの状況は、突然の発作で急死が29.8%、不安定な発作の持続後の急死が16.2%、不連続な発作後の急死が17.2%で、重い発作で苦しみながら悪化して亡くなる(21.2%前後)よりも圧倒的に急死が多い。しかし、喘息死の解剖による検討では、臨床的には急死でも気道では慢性に炎症が存在し、悪化した結果であることが示されている。すなわち日常の喘息の管理が不十分な状態で生活していることが、喘息死を来すような重篤な発作を誘発する原因であるとされている。

したがって、喘息死の予防には、炎症を鎮静し維持するための治療、すなわち炎症を標的にした長期管理の治療の実行が有効と考えられる。そして、吸入ステロイドは、炎症を抑制する効果が最も強力で確実な薬剤として位置付けられている。すなわち、吸入ステロイドをベースにした長期管理を実行することにより、気道の炎症は抑えられ、良好な喘息コントロールがもたらされる。吸入ステロイドの使用が喘息死を予防することは、吸入ステロイドの普及率と喘息死とが反比

例することから広く認められている。ある報告では、吸入ステロイドの使用本数が年に1本増える毎に喘息死のリスクが21%減少すると概算している（図3, Suissa et al: N Engl J Med 343: 332, 2000）。

図3 吸入ステロイド薬使用量と喘息死リスク



対象：カナダの健康保険データベースに登録されていて、1975～91年の間に喘息薬を使用した者について97年末まで追跡調査し、喘息死亡例66例(喘息死亡群)を特定。この喘息死亡群に対し年齢と性別が合致する生存喘息患者2,681例(コントロール群)をデータベースから抽出。

方法：喘息死亡群とコントロール群で、使用薬剤と喘息死リスクとの関連を分析した。

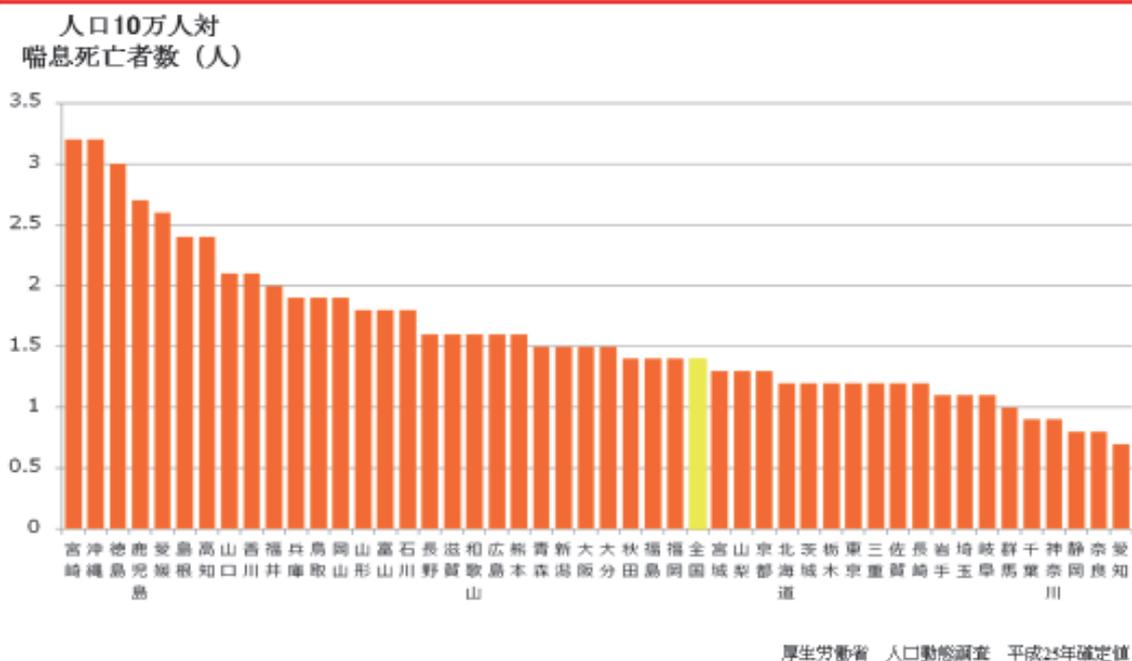
Suissa S. et al.: N Engl J Med 343 (5); 332, 2000

このような背景から、喘息死は、吸入ステロイドをベースに患者の重症度により治療を組み立てる喘息予防・管理ガイドライン 2012 (JGL2012)、さらに最新の情報を加えたアレルギー総合ガイドライン 2013 (JAGL2013) 等に示された標準的な長期管理を普及し実行することにより予防できると考えられる。また重篤な発作に至っても、発作への対応が十分かつ適切に施行できれば、喘息死を減少させることは可能であると考えられる。

そこで、各都道府県は、全国で喘息死ゼロを実現するために、本作戰に参加することを強く望まれている。

これまでの調査で、都道府県別の喘息の死亡率には、大きなばらつきがみられている（図4）。2013年の調査で、10万人あたりの死亡率の全国平均1.4人に対して、2.5人以上の所は、多い順に宮崎県、沖縄県、徳島県、鹿児島県、愛媛県である。さらにそれに次いで2.0人を超えているのは島根県、高知県、山口県、香川県である。このような疫学調査の結果は、毎年多少は変化しているが、以上のような自治体あるいは全国平均を上回る自治体では、より積極的に喘息死ゼロ作戰に参加し、本作戰を実行することが望まれる。

図4 喘息死亡率(人口10万人対) 2013年



2. 喘息死ゼロ作戦とは

喘息死ゼロ作戦とは、予防できる死亡である「喘息死」をゼロにすることを目標として、地域の関係者が連携して病診連携の構築や普及啓発、患者の自己管理の徹底等を図り、医療の質の向上を図るための取り組みである。

そして喘息死をゼロ作戦における最も重要な取り組みは、EBM (evidence based medicine) をベースに作成されたガイドラインに沿った喘息治療の普及である。わが国のガイドライン JGL2009 においては、吸入ステロイド (ICS) を第一選択薬とする長期管理をかかりつけ医において実施すること、患者が普段から自己管理を行うこと、さらに適切な急性増悪 (発作) への対応を行うことが標準的な治療とされている。

喘息死を予防するためには、現実の喘息の診療において次のような課題がある。

- ・喘息の病態には、慢性の気道炎症が重要であることの認識が不十分
- ・慢性の気道炎症を標的とする長期管理の実行が不十分
- ・長期管理の第一選択薬である吸入ステロイド (ICS) についての理解と使用が不十分
- ・喘息の状態の客観的な評価が不十分
- ・喘息死の約 90% を占める高齢者喘息についての認識が不十分
- ・喘息発作に対する救急体制の整備が不十分
- ・専門医と非専門医との連携、医師とコメディカル (看護師、薬剤師、救命救急士など) との連携、病診連携などの医療現場での協力体制の整備が不十分

3. 実行のための組織

都道府県に診療所、病院、保健所、その他の医療関係者、関係市区町村、患者会等からなる地域医療連絡協議会を設置し、自治体の現状に即した喘息死ゼロ作戦を実行する。

なお、本研究班においては、日本アレルギー学会および日本アレルギー協会の各支部会の協力のもと、喘息診療におけるオピニオンリーダーの医師から構成される「喘息死ゼロ作戦推進委員会」を設置しており、作戦が効果的に遂行されるよう各地の地域医療連絡協議会を支援する。「喘息死ゼロ作戦推進委員会」の委員に、地域における専門家として、各自治体の地域医療連携協議会の委員として参画を求めることも考えられる。

喘息死ゼロ作戦推進委員会 委員

北海道：西村正治（北海道大学）

東北：田村 弦（仙台気道研究所）

関東・甲信越：土橋邦夫（群馬大学）

北陸：藤村政樹（国立病院機構七尾病院）

中部・東海：新美彰男（名古屋市立大学）

近畿：東田有智（近畿大学）

中国：宗田 良（国立病院機構南岡山医療センター）

四国：横山彰仁（高知大学）

九州：興梠博次（熊本大学）

4. 実施内容の実際

（1）モデル医療圏における診療体制の確保及び医療連携事例集の作成

都道府県と地域医療連絡協議会は、地域医師会、救急医療機関等、専門医療機関等の協力を得て、地域の状況に応じた病診連携システムを構築する。

診療体制の構築に当たっては、喘息患者が発作時に受診するだけでなく、ガイドラインに従った長期管理を適切に実施できる体制が求められる。

このため、かかりつけ医、救急医療機関、専門医療機関が連携したうえで、

- ①かかりつけ医において、ガイドラインに基づく標準治療を広く実施する
- ②かかりつけ医において、喘息の診断未確定で診断に難渋する例や、難治例を専門医療機関に紹介する
- ③救急医療機関における発作（急性増悪）時の診療後に、かかりつけ医等における長期管理に結びつける
- ④診断確定後、症状が安定している例については、長期管理が適切に行われるよう、専門医療機関からかかりつけ医への、いわゆる「逆紹介」を行う

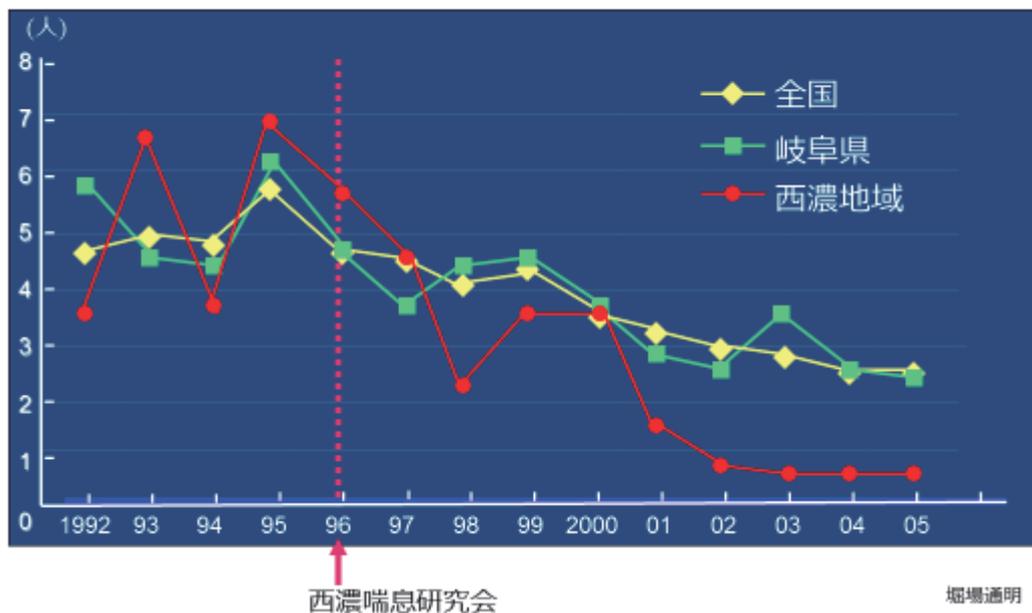
などの取り組みを推進する。それぞれの医療機関において、喘息の長期管理の重要性と、ガイドラインに基づく治療方法を理解し実施するとともに、患者カード（後述）の使用等、治療内容に関して相互の情報提供をスムーズに実施するとともに、患者に対し適切な指導を行い、アドヒアランスの向上を図ることが重要である。

また、喘息死ゼロ作戦においては、このような連携をモデル的な地域で推進し、事例を集積したうえ、他の地域での普及につなげることが期待される。

■事例1：これまでに、喘息の医療を改善するプログラムに関して、国全体として高く評価されている例は、フィンランドである。その内容はヘルシンキ大学の Haahtela 教授を筆頭者に昨年英国の呼吸器学会誌である Thorax に報告されている (Thorax 2006; 61:663-670)。1994 年から 2004 年の 10 年間に国全体で取り組んだ喘息診療の改善プログラムの成果から、プログラムの自己評価を行なっている。そして今後の目標を喘息死ゼロの達成に置いており、これまでに構築したシステムを基盤として、2008 年を比較の対象にその後の 3 年間 (2009-2011 年) で目標達成を目指す計画を立てている (個人的情報)。実施されたプログラムの骨子は、喘息が炎症性疾患であることへの理解を広める教育、専門医と非専門医 (GPs) との連携の構築によるガイドラインの実施であり、個人および国家の喘息による負担の軽減を目標に設定したものである。これまでの成果は、入院日数、喘息死および救急受診の減少、薬剤への経費と定期受診の増加、そして結果として得られる喘息に対する医療費の減少である。国の規模、医療体制、社会の構造、文化や習慣などの違いは無視できないが、その内容はわが国がこれから実行しようとしていることに類似しており、参考となるものである。まず成功の鍵となるのは、実現を目指すための強い意欲と機能的な組織作りであることを強調している。そして国家のサポートを必須とし、共通の治療方針を理解し実行するための組織作りの重要性を示している。

■事例2：わが国における成功例としてよく知られているのが、岐阜県大垣市における取り組みである。大垣市民病院の呼吸器科部長であった堀場通明医師により推進された当地での医療体制の整備では、基幹病院を中心とする病診連携の強化、非専門医への徹底した啓発活動、薬剤師や看護師などのコメディカルへの啓発活動、患者の教育と診療カードの携行励行、救急医療体制における喘息発作への適切な対処の啓発などが実行された。その結果、該当する西濃地域における喘息死は、活動開始時の 1996 年には 10 万人当たり 5.7 人であったのが、2001 年には 1.6 人、2003 年には 0.62 人程度にまで減少した (図 5)。このほか、ガイドラインの普及率の改善などの成果がみられた。この方法は、示唆に富むものであり、本作戦の参考になるものである。

図5 全国、岐阜県および西濃地域の喘息死者数 (対10万人口)



(2) 病院や診療所等の医療関係者を対象とした研修の実施

都道府県は、地域医療連絡協議会を中心に、診療ガイドラインの実践に向けた啓発活動として、地域ごとの状況に応じた講演会等を積極的に展開する。

研修の重要性が高いテーマとして次のようなテーマが考えられ、地域における普及状況を勘案して必要な研修を実施する。

○ 喘息および小児喘息のガイドラインに基づいた標準的治療方法

喘息予防・管理ガイドライン 2012 (JGL2012) 及び小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 (JPGL2012)、さらに最新の情報を含むアレルギー総合ガイドライン 2013 (JAGL2013)、そしてガイドラインに基づいて成人喘息治療のポイントをまとめた本研究班の成果物である「成人気管支喘息治療のミニマムエッセンス」等に示された標準的治療を医療関係者が正しく理解し実行することが重要である。

○ 患者教育の方法

患者が自己管理を継続的に行うためには、発作治療薬と長期管理薬の相違、ステロイド等の吸入薬の正しい吸入法、喘息の悪化の兆候把握や発作の予防法、ピークフローモニタリングなどを患者が正しく理解することが必要であり、医療関係者にとっても患者教育のスキルが求められる。医師だけでなく、看護師、保健師、薬剤師等の連携も重要である。

また、喘息の重症度や改善の可能性を、ピークフローを測定するよりも簡便に

把握するために、イージーアズマプログラム、喘息コントロールテストが開発されており、研修の一環としてこれらの普及をすすめることも有効である。

【イージーアズマプログラムの活用】

啓発する JGL2012 の実行については、すでにパイロットスタディーで成果を示したイージーアズマプログラム (EAP; Easy Asthma Program) が効果的である。図 6 に示した基準となる 3つの評価項目からなる質問票を用いて患者の状態 (重症度) を把握し、JGL2012 に沿った ICS の投与量を含めた治療を施行するものである。その効果は、新潟県と香川県でパイロット研究が実施され、その有効性が実証されている (図 7)。

Easy Asthma Program

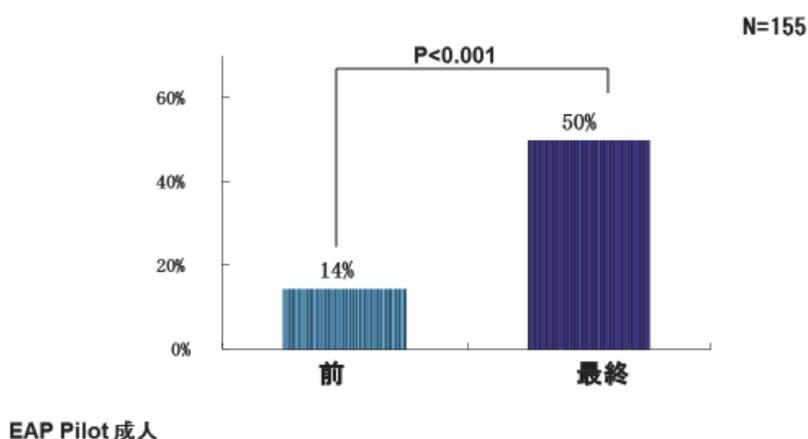
図 6 基準となる評価項目

夜間症状	日常生活の状態	喘息症状の頻度	
1. まったくなし	1. まったく支障なし	1. まったくなし	
2. たまにあり	2. ほとんど支障なし	2. 週1-2回まで	
3. 時々あり	3. 少し支障あり	3. 週2回以上	低用量
4. たびたびあり	4. ときどき支障あり	4. 慢性的に症状がある	中用量
5. ほとんどいつも	5. たびたび支障あり	5. ほぼ毎日持続	高用量
6. ぜんそくのせいで 眠れなかった	6. 非常に支障あり		
	7. まったくできない		

EAP Pilot 成人

Easy Asthma Program

図 7 導入前後における「3項目全くなし」の患者比率



【喘息コントロールテストの活用】

患者の状態を把握する手段としては、患者自身が実行するピークフロー（PEF; peak expiratory flow）の測定とともに、喘息コントロールテスト（ACT; Asthma Control Test）が有用である。ACT は患者への5つの質問に対する解答から点数をつけ（表1）、その点数によって患者の喘息コントロールを評価するもので（図8）、すでに科学的な検証が行なわれ、その信頼性と有用性が有意であると評価されている。本作戦では両方を用いることを理想とするが、これまでの調査で PEF の測定の普及率が低いことから（図9）、少なくとも ACT により患者の状態を簡便に把握することとする。

表1 ACT ー総合点数による評価ー
5項目の質問 (1)

-
1. この4週間に、**喘息のせいで職場や学校、家庭で思うように仕事や勉強がはかどらなかつたことは時間的にどの程度ありましたか？**
いつも：1点 かなり：2点 いくぶん：3点 少し：4点
全くない：5点
 2. この4週間に、どのくらい**息切れ**がしましたか？
1日に2回以上：1点 1日に1回：2点 1週間に3～6回：3点
1週間に1, 2回：4点 全くない：5点
 3. この4週間に、**喘息の症状（ゼイゼイする、咳、息切れ、胸が苦しい・痛い）のせいで夜中に目が覚めたり、いつもより朝早く目が覚めてしまうことがどのくらいありましたか？**
1週間に4回以上：1点 1週間に2, 3回：2点 1週間に1回：3点
4週間に1, 2回：4点 全くない：5点

表1 ACT ー総合点数による評価ー
5項目の質問 (2)

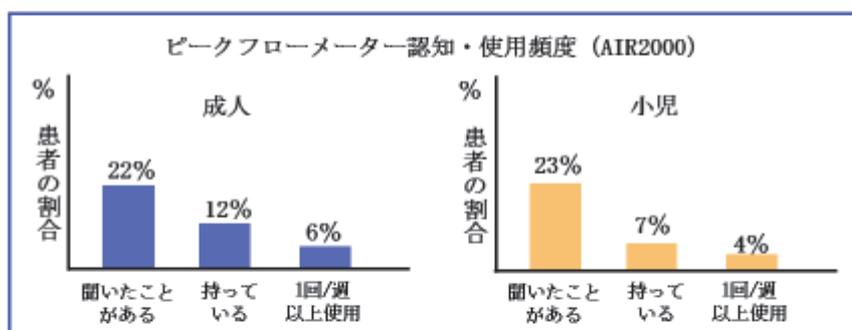
-
4. この4週間に、**発作止めの吸入薬（サルタノール[®]やメプチン[®]など）をどのくらい使いましたか？**
1日に3回以上：1点 1日に1, 2回：2点 1週間に数回：3点
1週間に1回以下：4点 全くない：5点
 5. この4週間に、自分自身の喘息を**どの程度コントロールできた**と思いますか？
全くできなかつた：1点 あまりできなかつた：2点
まあまあできた：3点 十分にできた：4点 完全にできた：5点

図8 ACT点数による喘息コントロール評価

- 25点(満点)
完全に喘息がコントロールされている状態
(TOTAL Control)
- 20～24点
喘息が良好にコントロールされている状態
(WELL Control)
- 20点未満
喘息がコントロールされていない状態

図9 ピークフローメーターの普及状況

喘息コントロール状態の指標には呼吸機能が最も適している
が特に非専門医におけるピークフローの普及は十分ではない。



喘息コントロールのさらなる改善のためには、
より簡便な評価ツールが必要

喘息コントロールテスト

(3) 患者カードの配布の促進並びに患者自己管理の普及
(患者カードの配布)

患者個人の治療内容と急性増悪時の対応、主治医を含めた連絡先などの必要事項を記入した個人の診療情報カード(ぜん息カード)を作成し、各患者が携行することにより、主治医と急性増悪時に受診する医療機関との連携を密にすることができる。喘息カードは、既存のものを参考に全国的に使用できるように作成した(図10)。

図10 患者カード(ぜん息カード)

現在の日常の治療薬 (長期管理薬)	薬剤名	投与量
吸入ステロイド薬 (有・無)		μg/日 分
β ₂ 刺激薬 (有・無)		
テオフィリン徐放錠剤 (有・無)		
ロイコトリエン受容体拮抗薬 (有・無)		
その他		

発作治療薬	薬剤名	投与量
β ₂ 刺激薬 (有・無)		
テオフィリン薬 (有・無)		
経口ステロイド薬 (有・無)		

救急時(中重度以上)の治療と注意点			
アスピリン喘息 (有・無)	薬剤アレルギー (有・無)		
点滴薬			
ステロイド			
アミノフィリン			
吸入	の投与		
その他			
治療における注意点			

(自己管理の普及)

患者の自己管理を促すためには、医療関係者が適切な指導を行うことが必要である。このため、「(2) 病院や診療所等の医療関係者を対象とした研修の実施」に掲げたように、医師、看護師、保健師、薬剤師等が患者教育のスキルを向上し効果的な指導を行うことが重要である。

また、患者が正確な情報にアクセスできるための普及啓発活動を行う。

§ 日本アレルギー協会

患者様向けの提供および公開資料等

1. 「アレルギー電話相談」の開設。 <http://www.jaanet.org/>
2. 協会が発行している小冊子がダウンロードできるほか、患者会情報等も掲載。
<http://www.jaanet.org/contents/index.html>
3. 東北支部のホームページには、「Q&A」等が設けられている。
http://plaza.umin.ac.jp/thk_jaa/

4. 関東支部欄には「関東支部だより」が掲載されている。

http://www.jaanet.org/aboutus/4_index_msg.html

5. 九州支部のホームページには、広報欄に「アレルギー・喘息教室」のご案内等が掲載されている。

<http://www.allergy-fk.com/>

§ ラジオ放送による啓発活動

関西支部では、

ラジオ大阪（OBC）にて「アレルギー診察室」毎週日曜日6：45～7：00

http://www.obc1314.co.jp/timetable_all.html

中国支部では、

山陽放送（RSK）にて「アレルギー談話室」毎週日曜日8：45～9：00

<http://www.rsk.co.jp/radio/allergy/index.html>

九州支部では、

九州朝日放送（KBC）にて「アレルギー談話室」毎週日曜日6：30～6：45

<http://www.allergy-fk.com/keihatu/for-people/for-people3.htm>

§ 独立行政法人 環境再生保全機構

「成人気管支ぜん息患者の重症度等に応じた健康管理支援、保健指導の実践及び評価手法に関する調査研究」研究班が作成したテキストを入手できる。

喘息の診断がついた時点で喘息の病態と治療の実際について本テキストを用いて説明する。通常は、5分前後で説明できる。

<http://www.erca.go.jp>

（4）喘息診療担当医師名簿の作成等による医療機関情報の提供

アレルギー疾患の診療を専門的に行う医療機関や医師の名簿としては、

- 日本アレルギー学会における認定施設の一覧

<http://www.jsaweb.jp/ninteishisetsu/index.html>

- 日本アレルギー協会における専門医名簿

http://www.jsaweb.jp/ninteilist_general/index.html

が利用可能である。

このほか、医師会の協力のもと、喘息死ゼロ作戦に参加し、専門的な医療

機関と連携して、ガイドラインに基づく喘息治療を行う医師のリストを作成し、利用に供することが望ましい。

これらのリストをもとに、自治体や医療従事者団体等において、適切な喘息診療を行う医療機関の情報を提供することが望ましい。

(5) 地域の喘息患者の実態把握を目的とした分析調査の実施

上記の施策を実施するに当たっては、地域の実態を評価することで、地域における問題点を施策の展開に活かすとともに、事業実施の評価にもつなげることができる。

実態把握のための指標としては、人口動態調査による喘息による死亡者数の推移や、年齢別の死亡率等の、既存の統計を活用することができる。また、地域での喘息診療の実態を調査する場合には、中核的な医療機関の協力を得て、喘息発作による救急外来受診患者数・入院患者数の推移、救急外来受診者の普段の治療内容、喘息による死亡例の解析（発症の時期、病型、長期管理、発作時の治療、死亡前の状態、死亡の場所など）等々を評価することにより、問題点を具体的に明らかにすることができる。

このほか、喘息の標準的な治療の普及状況を経年的に把握するためのその他の指標としては、製薬企業からの提供が得られる場合には、吸入ステロイドや短時間作用性 β_2 刺激薬の売り上げ（ガイドラインに基づく治療が普及すれば、吸入ステロイドの処方数が増加し、短時間作用性 β_2 刺激薬の処方数が減少することが予想される）、地域の消防において把握している場合には、若年の呼吸器疾患に対する救急車の出動回数の推移、あるいは、医師や患者の喘息に関する知識、JGL2012の内容の認知と実行などの状況をアンケート調査すること等が考えられる。

これらに基づき、問題点の把握を行い、喘息死ゼロ作戦の実施に活かすことが望ましい。

(6) 事業実施の評価

事業実施中に事業のアウトプット、アウトカムや、様々な問題点、改善すべき点に関する評価を行い、創意工夫に結びつけて改善を図ることが重要である。

「(5) 地域の喘息患者の実態把握を目的とした分析調査の実施」に掲げた各種の調査は、作戦実施後に再度実施することにより、事業の評価に活用することができる。

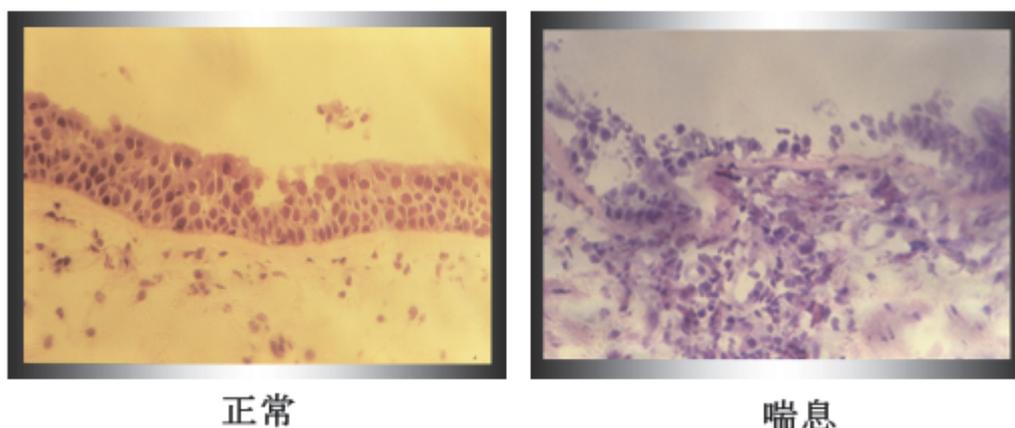
資料 喘息の疾患としての特徴 (医療関係者向け資料)

喘息死ゼロ作戦の実行にあたっては、喘息がどのような特徴をもつ疾患であるかを知っておくことが必要である。そのような観点から、まず喘息の病態、喘息死を含む疫学、喘息の臨床について概説する。

1. 喘息の病態

喘息は古代ギリシャ、ヒポクラテスの時代 (BC4~5 世紀) からすでに記載のある古い疾患である。発作性の喘鳴 (ゼーゼーヒューヒュー)、呼吸困難などの症状が特徴であり、場合によっては死につながる程の重い発作を起こす可能性があるため油断の出来ない疾患として位置付けられる。これまでは、呼吸機能検査の結果から、薬物治療や自然経過で気道が閉塞している状態が正常化する可逆性の気道閉塞と種々の刺激により気道の閉塞が起こり易い状態である気道過敏性が喘息の特徴とされてきた。しかし、近年気管支鏡により喘息の気道粘膜を生検し検討したところ、喘息の気道には、症状はなくても慢性に炎症という状態が気道に存在することが明らかになった (図 11)。

図11 気管支粘膜生検像



炎症には多くの細胞と液性因子が関与して気道粘膜を傷害しており、とくに喘息の炎症では赤く染まる顆粒をもつ好酸球が多くみられるのが特徴とされている。つまり喘息の病態は、可逆性の気道閉塞、気道過敏性と慢性の気道炎症から成り立っている。

では、気道炎症はどのように惹起されるのであろうか。喘息の患者にアレルギー

一の検査をすると、約 70%で室内塵（ハウスダスト）の主成分であるチリダニに対して陽性の結果が得られる。すなわちチリダニに対する免疫グロブリン E（IgE）抗体が陽性で、チリダニによりアレルギー反応が誘導される状態にある。したがって、喘息になる要素の1つとして、アレルギー体質と生活環境におけるチリダニをはじめとする喘息の原因物質（抗原）への曝露が挙げられる。

次に、喘息を発症する要因として、気道が過敏性になり易い体質も重要である。IgE 抗体があってもアレルギー反応が起こっても、気道が閉塞しなければ喘息の症状は出ない。喘息に結びつくアレルギーの発症には、生まれた直後から乳幼児期にかけての生活環境の衛生状態と感染の有無も後天的な要素として関与し、むしろ不衛生な環境への曝露が予防的という仮説も唱えられ、注目されている。喘息は、遺伝子と環境を背景に発症する疾患であると考えられる。

2. 喘息の疫学

喘息の気道には慢性の炎症が存在していることが明らかになったが、幸いにも喘息を診断する上で決め手となるのは、これまで通り呼吸生理学的な検査であり、症状としては呼吸困難、喘鳴、咳嗽であることに変わりはない。つまり、喘息の概念に慢性の気道炎症が組み込まれる以前と以後とで、同一の質問表による疫学的なデータの比較が可能である。

1) 喘息の有症率

小児喘息の疫学調査は、同一地域の小学生を対象に定期的な定点観察が可能であり、経年的な変化を反映している。例えば福岡市での検討では、1981-1983 年が 5.7%に対して 1993-1995 年は 7.7%と有意な増加を示している。一方、成人喘息では、異なる研究グループによる各地域での単回調査の結果が報告されている。その結果をみると、喘息の有症率は、1960 年代は 1~1.2%、1970 年代後半から 1980 年代前半は 1~2%となっており、1985 年の静岡県藤枝市の調査結果が 3.14%であることから、有症率の増加が示された。さらに、我々が 1998 年に静岡県藤枝市で行った住民に対するアンケート調査から有症率 4.14%が得られ、全国の罹患者数は 400~500 万人に達している可能性もある。

患者数の増加には、住宅環境の変化（アルミサッシ、絨毯、空調設備）によるチリダニの増加、衛生状態の過剰な改善（無菌化）、食生活、喫煙、大気汚染など種々の因子が関与していると考えられる。そして、疫学調査では、人口密度が有症率と最も密接な相関を示した。また、厚生労働省により報告された有病率をみると、喘息の死亡率とともに都道府県により較差がみられており、有病率に較差を来たす背景因子を検討することは、発症のメカニズムや発症を予防する方法を解明する上で有用と考えられる。当面の課題とは言えないが、今後の課題として

は重要である。

各都道府県で地域の代表的な基幹病院を数カ所選定し、現在受診中の患者を対象にした調査と、その地域全体の調査とを組み合わせることが方法として考えられる。そして、例えば、住宅環境として絨毯の使用、建築歴、家族構成と喫煙者の有無、ペットの有無と種類、掃除の回数、市街地か郊外かなど、家族歴として喘息やアレルギー疾患の有無などを含む統一した質問表を用いた調査を施行し、各都道府県で分析し、全国的に比較検討する。一方で文化的背景として特徴が明らかで、喘息の発症に関係する可能性が考えられる事柄については、仮説を立てて検証するのも別の方法として推奨される。

2) 喘息の臨床像

小児喘息は、乳児期に多く発症する。一方、成人喘息では、1989年の厚生労働省の実態調査によると、年齢構成のピークは50歳代で24%、次いで60歳代23%、40歳代20%となり、発症年齢は40歳代19%、50歳代18%、30歳代17%の順であった。また、発症時の男女比は、乳児期（生後1カ月から1年未満）で2.8、幼児期（満1歳から5歳）で1.5、10歳以後では1.0以下で、喘息患者全年齢での男女比はほぼ1であった。

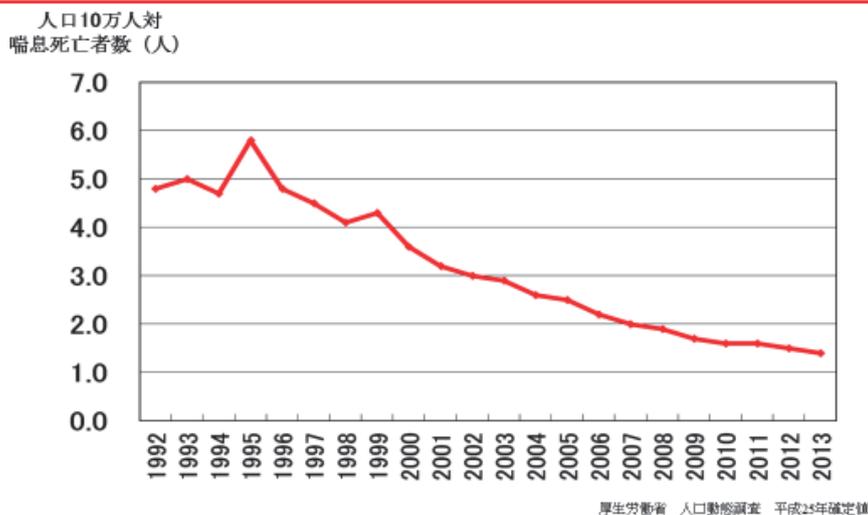
喘息の病型は、環境アレルギーに対する特異的IgE抗体が存在するものをアトピー型、IgE抗体が存在しないものを非アトピー型とすると、アトピー型が成人喘息では約70%、小児喘息では90%以上となる。

3) 喘息死

喘息死の動向は、厚生労働省人口動態調査により知ることができる。死亡診断書をもとに喘息死とほぼ正確に判定される5～34歳の年齢階級喘息死亡率は、1995年には10万人当たり0.7人であったが、1996年以降減少し始め2001年には0.3人にまで減少し、好ましい傾向にある。

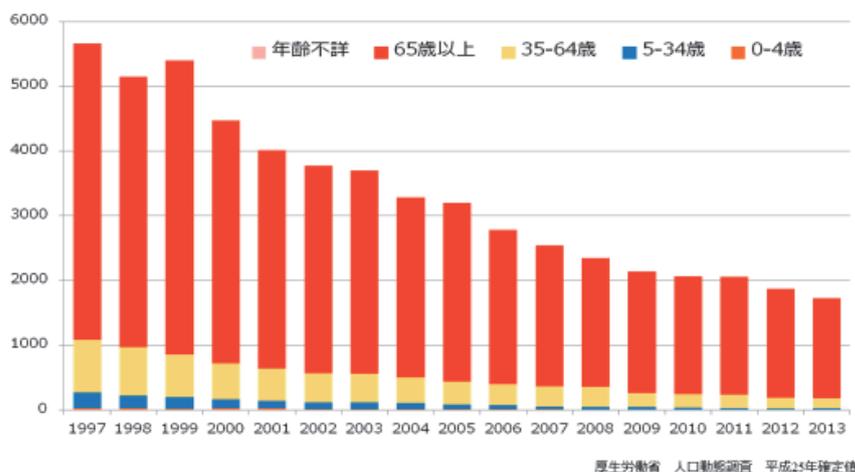
また、成人喘息における死亡数は、1995年7,149人とピークを示した後、1996年には5,926人と減少し、2000年4,427人、2004年3,243人と順調に減少し、とくに「喘息死ゼロ作戦」の取り組みが開始されたと考えられる2006年には前年2005年の3,198人から2,778人へと減少し、最新の2013年は1,728人、10万人当たり1.4人まで減少している（図1）。

図1 喘息死亡率(人口10万人対) 全国



そして、年齢分布では、65歳以上の高齢者が毎年90%近くを占めており、高齢者喘息への対応が求められている(図2)。

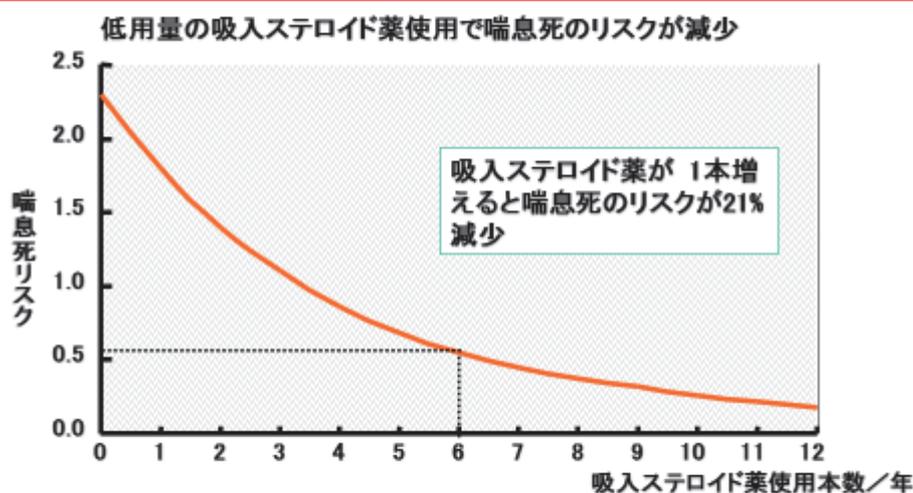
図2 年齢別 喘息死



喘息死は、まだゼロには程遠い数字であるが、上述のように1995年のインフルエンザの流行によると思われるピークを境に経年的に減少している。この喘息死の低下には、1992年に初版が作成され、2006年以降3年ごとに改訂され発刊された「喘息予防・管理ガイドライン」が大いに貢献していると考えられる。したがって、喘息死ゼロ作戦の戦略として現時点で最新のガイドライン、JGL2012に沿った治療を広めて実行することが、妥当であると考えられる。後述するように、喘息は発作時あるいは症状のある時に治療するだけでなく、慢性の気道炎症を念頭にした長期の管理が重要である。JGL2012で推奨する吸入ステロイド薬(ICS)を第一選択薬とする長期管理は、多くのエビデンスで支えられている。例えばあ

る報告では、吸入ステロイド薬を使用していない患者では、吸入ステロイド薬の使用が1年に一本増える毎に喘息死のリスクが21%ずつ減少するという推計結果が示されている（図3）。

図3 吸入ステロイド薬使用量と喘息死リスク



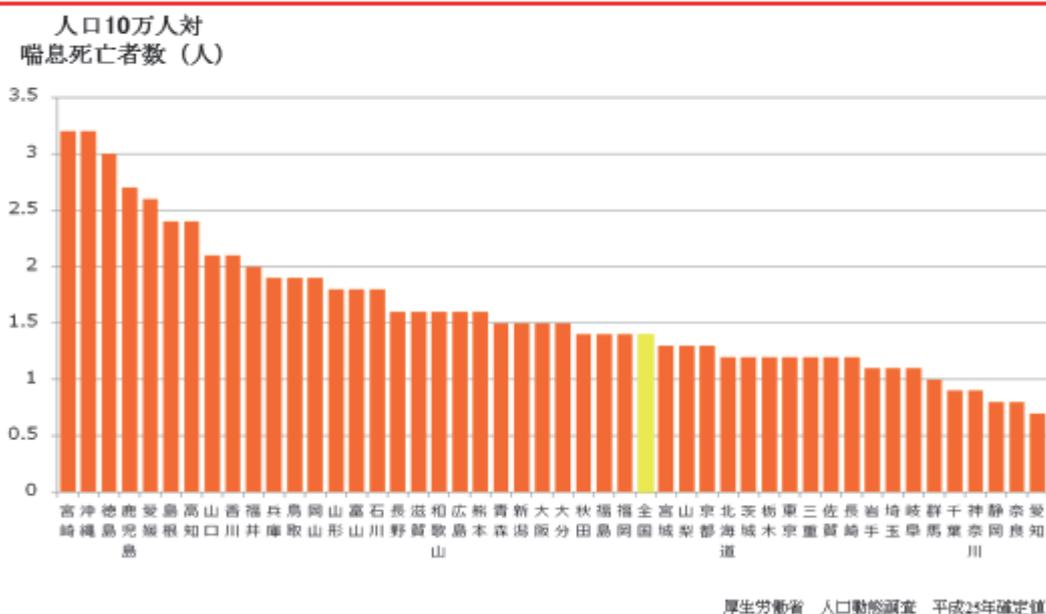
対象：カナダの健康保険データベースに登録されていて、1975～91年の間に喘息薬を使用した者について97年末まで追跡調査し、喘息死亡例66例(喘息死亡群)を特定。この喘息死亡群に対し年齢と性別が合致する生存喘息患者2,681例(コントロール群)をデータベースから抽出。

方法：喘息死亡群とコントロール群で、使用薬剤と喘息死リスクとの関連を分析した。

Suissa S. et al.: N Engl J Med 343 (5); 332, 2000

また、喘息の死亡率を都道府県別に示すと、有病率でもみられたように、都道府県毎に大きなばらつきがみられている（図4）。

図4 喘息死亡率(人口10万人対) 2013年



3. 喘息の臨床

喘息の臨床の規範として JGL2012 を用いるにあたり、喘息死ゼロ作戦の理解を深めるために、とくに成人喘息についてその内容の要点を解説する。

1) 診断

発作中に来院すれば、喘息の診断は比較的容易であるが、非発作時や他の呼吸器疾患、とくに慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併する場合には、診断が困難なこともある。

喘息の診断基準は、公式には確立されていないが、JGL2012 の「成人喘息での診断の目安」は、診断への指針として簡便で有用である（表2）。

表2 成人喘息での診断の目安 (1)

-
1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、咳（夜間、早朝に出現しやすい）
の反復
 2. 可逆性気道閉塞：自然に、あるいは治療により寛解する。PEF値の日内変動20%以上、 β_2 刺激薬吸入により1秒量が12%以上増加かつ絶対量で200ml以上増加
 3. 気道過敏性の亢進：アセチルコリン、ヒスタミン、メサコリンに対する気道収縮反応の亢進

表2 成人喘息での診断の目安 (2)

-
4. アトピー素因：環境アレルゲンに対するIgE抗体の存在
 5. 気道炎症の存在：喀痰、末梢血中の好酸球数の増加、ECP高
値、クレオラ体の証明、呼気中NO濃度上昇
 6. 鑑別診断疾患の除外：症状が他の心肺疾患によらない

この表の項目 1、2、5 を満足すれば喘息の診断が強く示唆され、また非発作時の場合で 1 秒量 (FEV₁) やピークフロー (PEF; peak expiratory flow) が正常で可逆性気道閉塞が検出できない時は、1、3、5 を満足しても診断を支持すると考えられる。ただし気道過敏性試験が、喘息で例外なく陽性とは限らないこと、またどこの施設でもできる検査ではない点で、さらに別の指標を考案する余地を残している。

a) 症状 (表 2 の項目 1)

臨床症状として、喘鳴、咳、呼吸困難 (息切れ)、胸苦しさ (chest tightness)、喀痰などがみられる。また、しばしば鼻炎、副鼻腔炎、鼻茸やアトピー性皮膚炎の合併をみる。喘息の呼吸器症状には発作性の消長がみられ、夜間から早朝にかけて出現することが多い。

b) 呼吸機能検査 (表 2 の項目 2 と 3)

スパイロメトリーによる 1 秒量、努力性肺活量 (FVC; forced vital capacity)、フローボリューム (FV; flow-volume) 曲線が有用である。

i) 可逆性気流制限

1 秒量は、気道閉塞を評価するゴールドスタンダードであり、FV 曲線は、末梢気道の状態を把握する良い指標となる。また PEF は、1 秒量とともに気道閉塞を検出することができ、喘息の日常管理に有用である。

ii) 気道過敏性の亢進

気道の過敏性の評価には、アセチルコリンやその誘導体のメサコリン、あるいはヒスタミンといった気道収縮薬による気道過敏性試験を施行する。方法は、気道収縮薬の吸入により、1 秒量の低下を指標とする標準法と、呼吸抵抗の上昇を指標とするアストグラフ法が用いられている。標準法では、1 秒量が 20% 以上の低下を示す気道収縮薬の最低濃度 (閾値) か、反応曲線から 1 秒量を 20% 低下させる濃度である PC₂₀ を求めて評価する。喘息患者では気道過敏性試験でより低濃度の閾値、あるいは PC₂₀ を示すことになる。特に咳のみや胸痛のみを主訴とする cough variant asthma や chest pain variant asthma の診断には、必須の検査である。

c) その他の検査所見 (表 2 の項目 4、5、6)

i) アトピー素因

アトピー型では、血清総 IgE 値の上昇がみられ、同時に抗原特異的 IgE 抗体も陽性である。抗原特異的 IgE 抗体は、皮膚反応試験 (プリックテスト、皮内テストなど) か、血清反応試験 (RAST; radioallergosorbent test や CAP 法、

MAST 法など)により検出される。感度の点では皮膚反応試験が優れているが、最近では、より簡便な血清を用いた検査が好まれる傾向にある。問診においては、アレルギー疾患の家族歴や既往歴、生活環境として住宅環境、本人や同居者の喫煙、室内環境(空調、掃除、カーペット、建築年数、間取りや日当たりなど)、ペットの有無、職業と職場環境などが重要である。最も頻度の高い抗原は、吸入性抗原の室内塵(HD; house dust)やヒョウヒダニ(dermatophagoides)、通称チリダニ(house dust mite)である。また職業性喘息が疑われる場合には、抗原特異性 IgE 抗体の検索を症例毎に疑わしい抗原を用いて(時には研究室で調整して)行なう必要がある。

ii) 気道炎症の存在

気道炎症を臨床的にモニターするための指標は、十分に確立されていない。

血算では、好酸球の増多($500/\text{mm}^3$ 以上)のみられることが多い。喀痰は通常漿液性で気泡に富み、好酸球の増多や剥離した気道上皮からなるクレオラ体を認める。喀痰がでない場合には、高張食塩水による誘発喀痰を採取して検査することも有用である。また、将来的に普及することが予想される呼気中一酸化窒素(NO)の測定では、NOの上昇を認める。

d) 鑑別診断疾患の除外

最初から喘息と決めつけないで、鑑別診断を行なうことが重要である(表3)。

表3 鑑別すべき疾患 (JAGL2013)

-
1. 上気道疾患: 喉頭炎、喉頭蓋炎、vocal cord dysfunction (VCD)
 2. 中枢気道疾患: 気管内腫瘍、気道異物、気管軟化症、気管支結核、サルコイドーシス
 3. 気管支~肺泡領域の疾患: COPD、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、過敏性肺炎
 4. 循環器疾患: うっ血性心不全、肺血栓塞栓症
 5. アンギオテンシン変換酵素阻害薬などの薬物による咳
 6. その他の原因: 自然気胸、迷走神経刺激症状、過換気症候群、心因性咳嗽
 7. アレルギー性呼吸器疾患: アレルギー性気管支肺真菌症、好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA, Churg-Strauss症候群)、好酸球性肺炎

高齢化社会を迎え、うっ血性心不全による心臓喘息といわれる状態との鑑別、またその原因として、急性心筋梗塞の有無にまで思いを巡らす必要がある。また

中年以降の喫煙者では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）との鑑別、あるいは合併の有無を明らかにする。急性発症の呼吸困難と言う点では、緊急な対応を必要とする気胸と肺血栓塞栓症を見逃してはならない。また喘息には気道感染の併発が高率にみられることも考慮することが必要である。喘息を合併するアレルギー性呼吸器疾患では、通常の喘息治療でコントロールされ難い場合が多く、副腎ステロイド薬の全身投与を必要とする難治性喘息では特に、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（アレルギー性気管支肺真菌症）や好酸球性肉芽腫性多発血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA, Churg-Strauss 症候群）などとの鑑別が必要である。

4. 治療

a) 概要

i) 長期管理

喘息は、発作につながる可逆性の気道閉塞と気道過敏性ととも慢性の気道炎症とその結果引き起こされる気道傷害から成り立つ疾患である。したがって、治療する場合には、発作あるいは喘息症状だけではなく、背景にある気道炎症も標的として考え治療を組み立てることが、発作を起こさないことにつながる。すなわち、JGL2012 を規範として、まず患者毎に喘息の重症度を判定し（表 4、表 5）、症状に対する治療と炎症を抑え症状を予防する治療（長期管理）の両面から、適切な薬物治療を実行することが基本となる（表 6）。

表 4 治療前の臨床所見による喘息重症度の分類(成人)

重症度*1		軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
喘息症状の特徴	頻度	週 1 回未満	週 1 回以上だが毎日ではない	毎日	毎日
	強度	症状は軽度で短い	月 1 回以上日常生活や睡眠が妨げられる	週 1 回以上日常生活や睡眠が妨げられる	日常生活に制限
					短時間作用性吸入 β_2 刺激薬頓用がほとんど毎日必要
	夜間症状	月に 2 回未満	月 2 回以上	週 1 回以上	しばしば
PEF FEV ₁ *2	%FEV ₁ , %PEF	80%以上	80%以上	60%以上80%未満	60%未満
	変動	20%未満	20~30%	30%を超える	30%を超える

*1 いずれか 1 つが認められればその重症度と判断する。

*2 症状からの判断は重症例や長期罹患例で重症度を過小評価する場合がある。呼吸機能は気道閉塞の程度を客観的に示し、その変動は気道過敏性と関連する。 $\%FEV_1 = (FEV_1 \text{測定値} / FEV_1 \text{予測値}) \times 100$, $\%PEF = (PEF \text{測定値} / PEF \text{予測値または自己最良値}) \times 100$

表5 現在の治療を考慮した喘息重症度の分類(成人)

現在の治療における患者の症状	現在の治療ステップ			
	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
コントロールされた状態* ●症状を認めない ●夜間症状を認めない	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症間欠型相当** ●症状が週1回未満 ●症状は軽度で短い ●夜間症状は月に2回未満	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症持続型相当** ●症状が週1回以上、しかし毎日ではない ●月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ●夜間症状が月2回以上	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
中等症持続型相当** ●症状が毎日ある ●短時間作用性吸入 β_2 刺激薬がほとんど毎日必要 ●週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ●夜間症状が週1回以上	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型
重症持続型相当** ●治療下でもしばしば増悪 ●症状が毎日ある ●日常生活が制限される ●夜間症状がしばしば	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

*1：同一治療継続3～6か月でステップダウンを考慮する。

*2：各治療ステップにおける治療内容を強化する。

*3：治療のアドヒアランスを確認し、必要に応じ是正してステップアップする。

表6 喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低～中用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
		上記が使用できない場合は以下のいずれかを用いる	上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用 LABA (配合剤の使用可 ⁵⁾) LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀ならば必要なし	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数併用 LABA (配合剤の使用可 ⁵⁾) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不良の場合は下記のいずれかあるいは両方を追加 抗IgE抗体 ²⁾ 経口ステロイド薬 ³⁾
	追加治療	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の抗アレルギー薬 ¹⁾
発作治療 ⁴⁾		吸入SABA	吸入SABA ⁵⁾	吸入SABA ⁵⁾	吸入SABA

そして、あくまでも無症状の状態と変わらない生活の出来る状態をめざす（表7）。すなわち、症状の治療には即効性の気管支拡張薬、長期管理としては、吸入ステロイド薬を基本薬として継続し、必要に応じて他の薬剤を併用して無症状の状態を維持するのである。喘息の治療を担当する医師側には、JGL2012 に沿った治療を喘息の病態を理解した上で実行することが望まれる。患者側には、薬剤の服用を遵守し（アドヒアランスを堅持し）、喘息の原因への曝露を回避することが要求される。良い生活環境にはフローリング、週3回以上の掃除、寝具の衛生管理が重要とされている。

表7 コントロール状態の評価

	コントロール良好 (すべての項目が該当)	コントロール不十分 (いずれかの項目が該当)	コントロール不良
喘息症状 (日中および夜間)	なし	週1回以上	コントロール不十分 の項目が3つ以上当 てはまる
発作治療薬の使用	なし	週1回以上	
運動を含む活動制限	なし	あり	
呼吸機能 (FEV ₁ およびPEF)	予測値あるいは 自己最高値の80%以上	予測値あるいは 自己最高値の80%未満	
PEFの日(週)内変動	20%未満	20%以上	
増悪(予定外受診, 救急受診, 入院)	なし	年に1回以上	月に1回以上*

*増悪が月に1回以上あれば他の項目が該当しなくともコントロール不良と評価する。

ii) 発作への対応

長期管理を実行していても、発作が出現することもあり、発作に対する適切な対応も長期管理とともに非常に重要である。とくに喘息死をゼロにするためには、長期管理による予防効果だけではなく、死亡の直接の原因である発作に対して、適切に対応することが必須である。

発作は、時と場所を選ばず出現するので、患者自身での対応を指導することが必要である。とくに医療機関を受診しなければならないと判断する基準を明らかにして指導することが重要である。JGL2012 では、表8のように発作強度を分類しており、発作のために横になれない状態（中等度の発作）であれば医療機関を受診することを推奨している。とくに発作が重症化した経験のある患者、アドヒアランスの悪い患者では、担当医がCSの経口薬（例えばプレドニン）を渡しておき、30mgを目安に家庭で内服して受診するよう指導することも推奨されている。

表8 喘息発作の強度と目安となる発作治療ステップ

発作強度 ²⁾	呼吸困難	動作	検査値 ¹⁾				選択する 発作治療ステップ
			PEF	SpO ₂	PaO ₂	PaCO ₂	
喘鳴/ 胸苦しい	急ぐと苦しい 動くとき苦しい	ほぼ普通	80% 以上	96% 以上	正常	45mmHg 未満	発作治療ステップ 1
軽度 (小発作)	苦しいが 横になれる	やや困難					
中等度 (中発作)	苦しくて 横になれない	かなり困難 かろうじて 歩ける	60~ 80%	91~ 95%	60mmHg 超	45mmHg 未満	発作治療ステップ 2
高度 (大発作)	苦しくて 動けない	歩行不能 会話困難	60% 未満	90% 以下	60mmHg 以下	45mmHg 以上	発作治療ステップ 3
重篤	呼吸減弱 チアノーゼ 呼吸停止	会話不能 体動不能 錯乱 意識障害 失禁	測定 不能	90% 以下	60mmHg 以下	45mmHg 以上	発作治療ステップ 4

1) 気管支拡張薬投与後の値を参考とする。

2) 発作強度は主に呼吸困難の程度で判定する(他の項目は参考事項とする)。異なる発作強度の症状が混在する場合は発作強度の思ひほうをとる。

基本的には、通常発作に対する家庭での治療をしても発作が収まらないときは、医療機関を受診し、もっと積極的で有効性の高い治療を施行しなければならないという認識を患者に持たせるよう指導する。

「発作に対する家庭での対応は、まず発作の強さを判定することから始まります。苦しくても横になれば軽度の発作で、主治医の処方した吸入β₂刺激薬の吸入あるいは経口の発作止めを頓服して下さい。目安として、吸入は1時間で15~20分毎に動悸を感じない限り継続、経口薬は30分後に1回追加可能です。それでも収まらないときや明らかに悪化するときは1時間にこだわらず、受診することをお勧めします。また苦しくて横になれない中等度や話が困難な高度の発作では、ただちに気管支拡張薬を服用して受診して下さい。中等度でも気管内挿管歴や入院歴がある場合、高用量吸入ステロイド薬や経口ステロイド薬を継続投与されている場合には、家庭で経口ステロイド薬を主治医の指示に従い内服し、直ぐに受診して下さい。」という内容の話をして指導することになる。

このような内容を口頭で指導するだけでなく、記載した行動計画表(アクションプラン)を作成し手渡すことも、JGL2012の家庭での対応を実行するうえで必要である。

患者の受診後、その予後を左右する上で重要なのが医療機関での対応で、発作治療ステップとして記述している(表9)。とくに中等度よりも重症の高度(話すのが困難で動けない)や重篤・エマージェンシー(意識障害、呼吸停止)に相当する場合は、救急隊、入院設備のある病院あるいは院内での救命救急部と

の連携が必要となる。そして適切な治療の実行には、各患者の平素の治療内容、発作時に施行する治療内容や治療に当たっての注意点を記した診療カードの作成が有用であると考えられる。カードに含まれる内容としては、処方されている治療薬、推奨される発作時の対応に加えて、喘息の発症時期、治療歴、入院歴、アスピリン喘息の有無、薬剤アレルギーの有無などである。

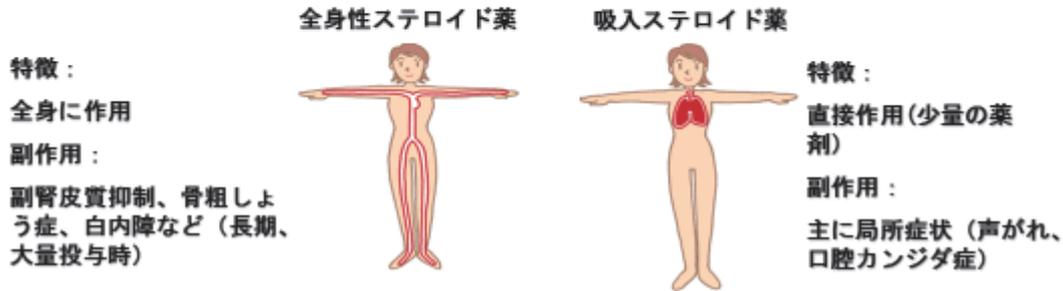
表9 喘息発作の強度に対応した管理法（成人）

	治療	自宅治療可、救急外来入院、ICU管理 ¹⁾
発作治療ステップ1	β_2 刺激薬吸入、頓用 ²⁾ テオフィリン薬頓用	自宅治療可
発作治療ステップ2	β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復 ³⁾ アミノフィリン点滴静注 ⁴⁾ ステロイド薬点滴静注 ⁵⁾ 酸素吸入(鼻カニューレなどで1～2L/分) ボスミン [®] (0.1%アドレナリン)皮下注 ⁶⁾ 抗コリン薬吸入考慮	救急外来 ・1時間で症状が改善すれば帰宅 ・2～4時間で反応不十分 } 入院治療 ・1～2時間で反応なし } 入院治療：高度喘息症状として発作治療ステップ3を施行
発作治療ステップ3	アミノフィリン持続点滴 ⁷⁾ ステロイド薬点滴静注反復 ⁵⁾ 酸素吸入(PaO ₂ 80mmHg前後を目標に) ボスミン [®] (0.1%アドレナリン)皮下注 ⁶⁾ β_2 刺激薬ネブライザー吸入反復 ³⁾	救急外来 1時間以内に反応なければ入院治療 悪化すれば重篤症状の治療へ
発作治療ステップ4	上記治療継続 症状、呼吸機能悪化で挿管 ¹⁾ 酸素吸入にもかかわらずPaO ₂ 50mmHg以下および/または意識障害を伴う急激なPaCO ₂ の上昇 人工呼吸 ¹⁾ 、気管支洗浄 全身麻酔(イソフルラン・セボフルラン・エンフルランなどによる)を考慮	直ちに入院、ICU管理 ¹⁾

b) 吸入ステロイド薬の安全性

わが国では、副腎皮質ステロイド薬（CS）は怖い薬として位置付けられ、吸入薬についてもこれまでの恐怖感が、医師と患者の両方に根強く残っている。すなわち、CSは、まず経口薬や注射薬が種々の疾患で使用され、いろいろな副作用が出現することから良く効く反面怖い薬という認識が定着してしまっている。喘息の治療で使用される吸入ステロイド薬（ICS）は、CSの中では最後に登場した剤形であるが、すでに20年以上にわたり喘息の治療に用いられ、その効果と安全性から喘息の治療に革命を起こしたと言っても過言ではない（図12）。喘息は、気道の炎症を特徴とする慢性疾患であり、ICSを長期に投与することが治療の基本となる疾患である。副作用についてももしっかり研究され、ICSの常用量では、CSの全身投与でみられる副腎機能の抑制、骨粗鬆症、糖尿病、消化性潰瘍、免疫不全、異常脂肪沈着などはみられず、また懸念された小児の成長障害、胎児の奇形の発生、気道上皮細胞への悪影響などもみられていない。JGL2012で推奨されている常用量である限り、咽頭のカンジダ症や嗄声が一般的な副作用で、重篤なものはみられていない。

図12 吸入ステロイド薬について



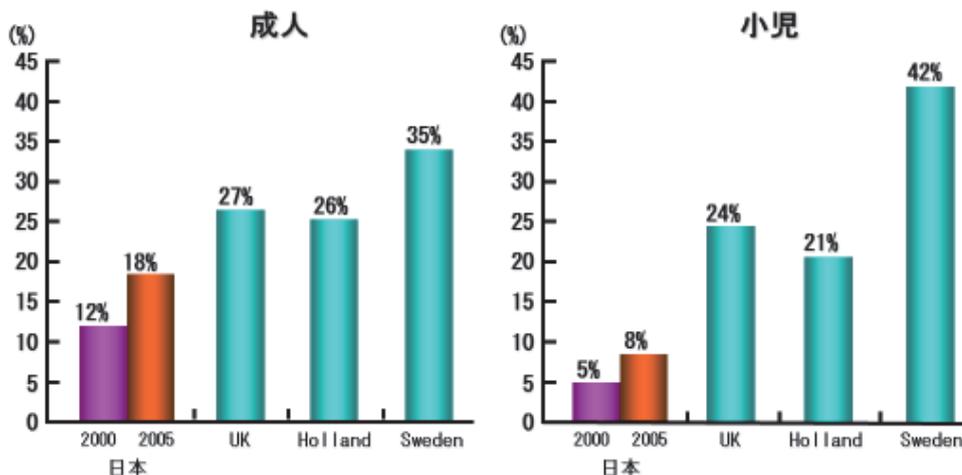
局所抗炎症作用が強力。常用量では副腎機能の副作用はほとんど見られない。吸入薬のステロイド用量は、経口薬に比較して1/1000である。肝臓において初回通過で90%が代謝される。局所副作用としては、嗄声、咽頭の異常感、口腔のカンジダ症などがあるがうがいによって多くの場合が防げる。小児の発育においても、長期の追跡結果では健常な子どもの発育（身長）と差がない。

c) 課題

i) 喘息の臨床に関する実態

わが国での喘息の実態調査として、国際的に共通の質問表を用いた電話による疫学調査が、2000年（AIRJ2000）と2005年（AIRJ2005）に実施された。その結果によると、成人におけるICSの使用頻度は、2000年は12%、2005年は18%で、これは2000年の英国（27%）、オランダ（26%）、スウェーデン（35%）と比べていずれも低値であった（図13）。

図13 吸入ステロイド薬の使用頻度



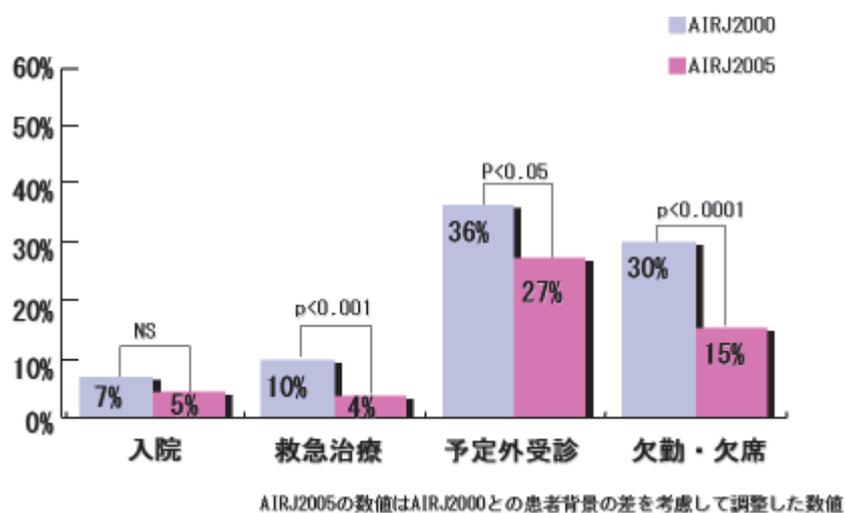
足立 清ほか：アレルギー 2002;51:411-420 (一部改変)

すなわち、ICS を第一選択薬として推奨している喘息治療のガイドラインが十分に実行されていないことを示唆する結果であった。また小児では一層低頻度であることも示された。さらに注目されることは、ICS の使用頻度が 2000 年から 2005 年にかけて 6%増加した結果、救急治療、予定外受診、欠勤・欠席の経験率が有意に減少し (図 14)、吸入ステロイドを用いることの臨床効果を表しており、JGL2012 に沿った ICS による長期管理の有効性を強く支持している。

さらに、AIRJ2000 の結果から、患者の自己管理を評価する上で重視されているピークフローメータの使用が、理想とは程遠く、週 1 回以上使用している成人患者がわずか 6%に過ぎないことが明らかとなった (図 8)。すなわち、喘息の状態を客観的に評価するために、より簡便な方法を考えることの必要性が示された。

成人

図14 最近1年間の
入院、救急治療、予定外受診、欠勤・欠席の経験率



ii) 高齢者への対応

喘息死の年齢分布を見ると喘息死の 90%近くが 65 歳以上の高齢者であることが明らかとなっている (図 2)。この事実から、JGL2012 を実行するにあたり高齢者への対応をとくに意識することが必要である。

高齢者では、喫煙者であれば COPD を合併していることが稀ではなく、喘息 COPD オーバーラップ症候群 (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS) と呼ばれている。そして ACOS では、喘息とともに COPD に対する治療も考慮する。禁煙は喘息では ICS の効果が喫煙により抑制されることを阻止するが、COPD では治療においてさらに重要であり、これまでのところ疾患の進行を抑制する唯一の方法といっても過言ではない。したがって禁煙の実行が一層重要となる。

薬物療法では、抗コリン薬を含む複数の気管支拡張薬の使用が COPD の閉塞性換気障害に有効である。発作時には表 3 の鑑別すべき診断に一層の注意を払い、また喘息に加えてこれらの疾患を併発している可能性もあることを忘れずに対応することが必要となる。さらに、薬剤の代謝も加齢や併用薬により変化するので、その点についても注意が必要である。喘息死ゼロ作戦においては、いかに高齢者の喘息への対応を適切に行なえるようにするかが重要な課題として位置付けられると考えられる。

iii) JGL2012 の普及と実行に関する方策

JGL2012 の普及を妨げることとして、ガイドラインが複雑すぎるものが挙げられている。表 2～9 にまとめられた内容を完全に記憶して日常の臨床で実行するのは、非専門医に限らずたとえ専門医であっても困難であると考えられる。また、ICS を基本薬として用いる長期管理を実行するには、まず喘息の病態に長期管理を必要とする気道の慢性炎症が重要な役割を演じていることへの理解を深め、炎症に対して ICS が最も有効で、しかも ICS は長年にわたる臨床的な検討の結果、安全性が極めて高いことへの理解を広めることが必須であると考えられる。

したがって、ゼロ作戦の戦略には、喘息の理解を深める教材、ガイドラインの実行を可能にする簡便なプログラム、治療効果として患者の状態を客観的にかつ簡便に評価するための方法などの道具立てが必要と考えられる。

自己管理法を含む喘息死ゼロ作戦の実行に関する指針

平成27年3月31日

受託者 住所 東京都清瀬市竹丘1-1-1
独立行政法人国立病院機構
東京病院
氏名 大田 健

独立行政法人 環境再生保全機構

成人気管支喘息診療のミニマムエッセンス

成人気管支喘息診療のミニマムエッセンス作成ワーキンググループ 編

本書は、平成23年度厚生労働科学研究費補助金で成人気管支喘息診療のミニマムエッセンス作成ワーキンググループ（奥付参照）が作成したものを元に、その後発刊された喘息予防・ガイドライン2012とアレルギー総合ガイドライン2013（一般社団法人日本アレルギー学会作成）の内容を踏まえて改編したミニマムエッセンスです。

1. 診断

診断は、①発作性の呼吸困難、喘鳴、咳、胸苦しさなどの症状の反復、②可逆性の気流制限、③他の心肺疾患などの除外による。過去の救急外来受診歴や、喘息治療薬による症状の改善は診断の参考になる。喘鳴や呼吸困難を認めず、診断に苦慮する場合は、気道過敏性試験を依頼するか、吸入ステロイド薬や β_2 刺激薬による治療的診断を考慮する。

表1. 成人喘息診断の目安

	一般診療	専門診療
1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、咳の反復	問診：夜間、早朝に出現しやすい。 聴診：喘鳴は、強制呼気時に頸部で聴取しやすい。	
2. 可逆性の気流制限	問診：無症状期をはさんで、発作が反復	気道可逆性試験
3. 症状が他の心肺疾患によらない(表3)	胸部レントゲン撮影	
4. 気道過敏性の亢進	問診：運動、気道ウイルス感染、アレルゲン曝露、気象変化、精神的ストレス、月経などで症状が惹起される。	気道過敏性試験
5. アトピー素因	血清特異的IgE抗体	即時型皮膚反応
6. 気道炎症の存在	喀痰細胞診や末梢白血球球像における好酸球増多	呼気一酸化窒素濃度測定

1、2、3が臨床診断上重要である。4、5、6は他の所見とともに喘息診断を支持する。

2. 他疾患の鑑別

中高年発症で、喫煙歴を有する場合、COPDの存在を念頭におく。COPDでは、気管支拡張薬吸入後の1秒率が70%未満、高分解能CTで低吸収域、肺拡散能低下などの所見を認める。診断に迷う場合は、専門医へ紹介する。

標準治療に対する反応が十分得られない場合は、表3の疾患を念頭に、胸部CT、心機能評価、呼吸器専門医や耳鼻咽喉科医への紹介を考慮する。

表2. COPDとの鑑別のポイント

	COPD	喘息
喫煙歴	ほぼ全例あり	ありうる
40歳未満の場合	稀	多い
呼吸困難	進行性・持続性	発作性・ 症例により異なる
夜間の咳込み、覚醒	少ない	多い
症状の変動	少ない	多い

COPD診療のエッセンス(日本COPD対策推進会議)より改変

表3. 喘息と鑑別すべき疾患

1. 上気道疾患：喉頭炎、喉頭蓋炎、vocal cord dysfunction (VCD)
2. 中枢気道疾患：気管内腫瘍、気道異物、気管軟化症、気管支結核、サルコイドーシス
3. 気管支～肺胞領域の疾患：COPD、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、過敏性肺炎
4. 循環器疾患：うっ血性心不全、肺血栓塞栓症
5. アンジオテンシン変換酵素阻害薬などの薬物による咳
6. その他：自然気胸、迷走神経刺激症状、過換気症候群、心因性咳嗽
7. アレルギー性呼吸器疾患：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss症候群)、好酸球性肺炎

3. 長期管理における薬物療法プラン

可能な限り呼吸機能を正常化し、QOLを改善し、健常人と変わらない日常生活を送ることが治療の目標である。長期に罹患し、気道リモデリングがある患者では、呼吸機能は正常値まで改善し得ないので、自己最良値に基づいて判定する。コントロール状態は表4に基づいて判断するが、短時間作用性 β_2 刺激薬(SABA)の使用頻度の問診が簡便である。

薬物治療を、表5の4つの治療ステップに分ける。未治療患者(表6)は、症状が週1回あるかどうかで治療ステップ1と2に分け、連日症状があれば治療ステップ3、さらに治療下でも増悪していれば治療ステップ4とする。治療中の患者は表4を参考にコントロール良好を目指し、コントロール不十分であれば、表5を参考に治療のステップアップを行う。

表4. コントロール状態の評価

	コントロール良好 (すべての項目が該当)	コントロール不十分 (いずれかの項目が該当)	コントロール不良
喘息症状(日中および夜間)	なし	週1回以上	コントロール不十分の項目が3つ以上当てはまる
発作治療薬の使用	なし	週1回以上	
運動を含む活動制限	なし	あり	
呼吸機能(FEV ₁ およびPEF)	正常範囲内	予測値あるいは自己最高値の80%未満	
PEFの日(週)内変動	20%未満	20%以上	
増悪	なし	年に1回以上	月に1回以上*

*増悪が月に1回以上あれば他の項目が該当しなくてもコントロール不良と評価する。

表5. 喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低~中用量)	吸入ステロイド薬 (中~高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
		上記が使用できない場合 以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 (症状が稀であれば必要なし)	上記で不十分な場合に以下 のいずれか1剤を併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれかを 1剤、あるいは複数併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不良の 場合は下記のいずれかあるいは 両方を追加 抗IgE抗体 経口ステロイド薬
	追加治療	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬
発作治療	吸入SABA	吸入SABA	吸入SABA	吸入SABA	

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬

表6. 未治療患者の症状と目安となる治療ステップ

	治療ステップ1 (軽症間欠型相当)	治療ステップ2 (軽症持続型相当)	治療ステップ3 (中等症持続型相当)	治療ステップ4 (重症持続型相当)
喘息症状	週1回未満 軽度で短い	週1回以上だが 毎日ではない	毎日	毎日 治療下でも しばしば増悪
夜間症状	月2回未満	月2回以上	週1回以上	しばしば
日常生活の妨げ	なし	月1回以上	週1回以上	持続的

表7. 吸入ステロイド薬、吸入ステロイド薬/長時間作用性 β_2 刺激薬配合剤の治療ステップ別推奨量

商品名	治療ステップ1~2 低用量	治療ステップ3 中用量	治療ステップ4 高用量
キュバル®、フルタイド®エアゾール、オルベスコ®、フルタイド®ロタディスク®、フルタイド®ディスカス®、アズマネックス®ツイストヘラー®	100~200 μ g/日	200~400 μ g/日	400~800 μ g/日
パルミコート®タービュヘイラー®	200~400 μ g/日	400~800 μ g/日	800~1600 μ g/日
パルミコート®吸入液	0.5mg/日	1.0mg/日	2.0mg/日
アドエア®ディスカス®(1吸入2回/日)	100ディスカス	250ディスカス	500ディスカス
シムビコート®タービュヘイラー®	1吸入2回/日	2吸入2回/日	4吸入2回/日
アドエア®エアゾール(2吸入2回/日)	50エアゾール	125エアゾール	250エアゾール
フルティフォーム®	50エアゾール 2吸入2回/日	125エアゾール 2吸入2回/日	125エアゾール 4吸入2回/日
レルベア®エリプタ®(1吸入1回/日)	100エリプタ	100エリプタ または200エリプタ	200エリプタ

●長期管理薬(コントローラー)の使用に関する注意点

- ①吸入ステロイド薬(ICS)：最も効果的な抗炎症薬である。副作用は、口腔・咽頭カンジダ症、嚙声などで全身性の副作用は少ない。妊娠自体に影響しない。喘息患者の呼吸器感染症の頻度を上げる証拠はない。最大呼気位(最大限呼出したところ)から最大吸気位(最大限吸入したところ)まで吸入し、約10秒間息こらえをしてゆっくり吐き出す。デバイス毎に吸入の強さが適切となるように指導する(はやく深く：フルタイド®ロタディスク®・ディスカス®、アドエア®ディスカス®/深く力強く：パルミコート®、シムビコート®、アズマネックス®、レルベア®エリプタ®/ゆっくり深く：キュバル®、オルベスコ®、フルタイド®エアゾール、アドエア®エアゾール、フルティフォーム®)。
- ②長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)：吸入薬、貼付薬、経口薬があり、必ずICSと併用する(単独使用は禁忌)。ICSにLABAを併用すると相乗効果が得られる。
- ③吸入ステロイド薬/長時間作用性吸入 β_2 刺激薬配合剤：ICSとLABAを個別に吸入するよりも有効性が高い。アドヒアランスを向上させてLABAの単独使用を防ぐ。
- ④ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)：気管支拡張作用と抗炎症作用を有し、ICSに併用すると有効性が高い。アレルギー性鼻炎合併喘息、運動誘発喘息、アスピリン喘息患者の管理において有用である。
- ⑤テオフィリン徐放製剤：気管支拡張作用を有する。ICSとの併用で相乗効果が得られる。副作用や過剰投与(中毒)を回避するには100mg錠を2~3回/日で開始し、効果が不十分なら保険診療上の常用量である200mgを2回/日まで増量する。重症例では、専門医と相談の上さらに500~600mg/日へと100mg単位(分2~3)で増量できる(レセプト上の詳記を必要とする場合がある)。血中濃度は5~15 μ g/mLが目標であるが、患者によっては適正な血中濃度でも、それ以下でも中毒症状が生じることがあるので400mg/日の時点で血中濃度のモニタリングをする。
- ⑥抗IgE抗体(オマリズマブ)：高用量ICSと複数の気管支拡張薬の併用下でもコントロール不十分で総血清IgE値が30~1,500 IU/mL、通年性吸入抗原が証明されている場合に投与する。約60%で奏効するとされる。4か月間投与後に効果判定を行う。

4. 急性増悪(発作)時の対応(成人)

発作強度を呼吸困難症状から判定して遅滞なく治療を開始する。前夜横になれていれば小発作、苦しくて横になれないが歩行可能なら中発作、歩行や会話が困難なら大発作、チアノーゼ、意識障害、呼吸停止を認める場合は重篤症状とする。

中等度以上の発作や、吸入 β_2 刺激薬による初期治療に反応が乏しい場合、十分量のICSや、経口ステロイド薬を常用している症例、挿管の既往例、過去1年間に入院、救急受診があった症例では、直ちに全身性ステロイド薬を投与する。入院や集中治療を要すると判断した場合は、遅滞なく専門施設への搬送を手配する。

表8. 喘息発作の強度に対応した管理のポイント

発作強度	呼吸困難	動作	SpO ₂	治療	自宅治療可、入院、ICU管理
喘鳴/ 胸苦しい	急ぐと苦しい 動くと苦しい	ほぼ普通	96% 以上	β ₂ 刺激薬吸入、頓用 ¹⁾ テオフィリン薬頓用	自宅治療可
軽度 (小発作)	苦しいが 横になれる	やや困難		β ₂ 刺激薬吸入、頓用 ¹⁾ テオフィリン薬頓用	自宅治療可
中等度 (中発作)	苦しくて 横になれない	かなり困難 かろうじて 歩ける	91 } 95%	β ₂ 刺激薬ネブライザー吸入反復 ²⁾ 0.1%アドレナリン(ボスミン [®])皮下注 ³⁾ アミノフィリン点滴静注 ⁴⁾ ステロイド薬点滴静注 ⁵⁾ 酸素投与	救急外来 ・1時間で症状が改善すれば帰宅 ・2~4時間で反応不十分 ・1~2時間で反応無し 入院治療→高度喘息症状治療へ
高度 (大発作)	苦しくて 動けない	歩行不能 会話困難	90% 以下	0.1%アドレナリン(ボスミン [®])皮下注 ³⁾ アミノフィリン持続点滴 ⁶⁾ ステロイド薬点滴静注反復 ⁵⁾ 酸素投与 β ₂ 刺激薬ネブライザー吸入反復 ²⁾	救急外来 1時間以内に反応なければ入院治療 悪化すれば重篤症状の治療へ
重篤	呼吸減弱 チアノーゼ 呼吸停止	会話不能 体動不能 錯乱、失禁 意識障害	90% 以下	上記治療継続 症状、呼吸機能悪化で挿管 ⁷⁾ 人工呼吸 ⁷⁾ 気管支洗浄 全身麻酔を考慮	直ちに入院、ICU管理

- 1) β₂刺激薬pMDI 1~2パフ、20分おき2回反復可。
- 2) β₂刺激薬ネブライザー吸入：20~30分おきに反復する。脈拍を130/分以下に保つようにモニターする。
- 3) 0.1%アドレナリン(ボスミン[®])：0.1~0.3mL皮下注射20~30分間隔で反復可。脈拍は130/分以下にとどめる。虚血性心疾患、緑内障[開放隅角(単性)緑内障は可]、甲状腺機能亢進症では禁忌、高血圧の存在下では血圧、心電図モニターが必要。
- 4) アミノフィリン6mg/kgと等張補液薬200~250mLを点滴静注、1/2量を15分間程度、残量を45分間程度で投与し、中毒症状(頭痛、吐き気、動悸、期外収縮など)の出現で中止。発作前にテオフィリン薬が十分に投与されている場合は、アミノフィリンを半量もしくはそれ以下に減量する。通常テオフィリン服用患者では可能な限り血中濃度を測定。
- 5) ステロイド薬静注：ヒドロコルチゾン200~500mg、メチルプレドニゾン40~125mg、デキサメタゾン、あるいはベタメタゾン4~8mgを点滴静注。以後必要に応じて、ヒドロコルチゾン100~200mgまたはメチルプレドニゾン40~80mgを4~6時間ごとに、あるいはデキサメタゾンあるいはベタメタゾン4~8mgを6時間ごとに点滴静注、またはプレドニゾン0.5mg/kg/日、経口。
- 6) アミノフィリン持続点滴：第1回の点滴に続く持続点滴はアミノフィリン250mg(1筒)を5~7時間(およそ0.6~0.8mg/kg/時)で点滴し、血中テオフィリン濃度が10~20μg/mL(ただし最大限の薬効を得るには15~20μg/mL)になるように血中濃度をモニターし中毒症状の出現で中止。
- 7) 挿管、人工呼吸装置の装着は時に危険なので、緊急処置としてやむを得ない場合以外は専門施設で行われることが望ましい。

アスピリン喘息の場合、40~60%相当の症例でコハク酸エステル型(サクシゾン[®]、ソル・コーテフ[®]、ソル・メドロール[®]、水溶性プレドニン[®]など)で発作誘発の危険があるため、リン酸エステル型(ハイドロコートン[®]、リンデロン[®]、デカドロン[®]など)を使用する。リン酸エステル型であっても、急速静注では添加物による発作誘発の可能性がある。初回投与時や、アスピリン喘息の有無が不明の場合は1時間程度かけて点滴投与する。

5. 専門医への紹介を考慮する条件

1. 治療ステップ3で良好な管理ができず、治療ステップ4に変更する場合。
2. 経口ステロイド薬や高用量の吸入ステロイド薬の長期投与が必要な場合。
3. 経口ステロイド薬高用量短期投与を年に2回以上必要とする場合。
4. 症状が典型的でなく、診断や鑑別が困難で、気道過敏性試験、胸部CTなどが必要な場合。
5. 困難な合併症(例：副鼻腔炎、鼻ポリープ、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、COPD合併、心身医学的問題など)や、特殊な原因(職業喘息、アスピリン喘息、食事アレルギーなど)を有する場合。

平成26年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
アレルギー疾患の予後改善を目指した自己管理および生活環境改善に資する治療戦略の確立に関する研究
研究代表者 大田 健(国立病院機構東京病院院長)

成人気管支喘息診療のミニマムエッセンス作成ワーキンググループ (順不同・敬称略)

監修：大田 健 長瀬 洋之(帝京大学医学部呼吸器・アレルギー内科准教授)

日本医師会 今村 聡(日本医師会副会長) 大森 千春(大森メディカルクリニック院長)

鈴木 育夫(鈴木医院院長) 平山 貴度(平山医院院長)

萩原 照久(萩原医院院長)

ダニアレルゲン対策

- ✓ 普通に生活していてもアレルギーの主たる原因となりうるダニは日本の温暖・湿潤な気候で増殖しやすく、多くの家がダニアレルゲンで汚染されています
- ✓ 「効果的な掃除」等の環境整備によりダニアレルゲン量を減らすことができます
- ✓ 特に「寝室」と「寝具」に対する対策が重要です
- ✓ 「除湿」は「カビ対策と共通」しており、カビをエサにするダニの増殖を抑えることができます
- ✓ 掃除の際は「窓を開けて換気」し、「マスクやタオルで口を覆い」ながら行ってください



→「アレルゲン」に関する参考情報：<https://www.irmm.nagasaki-u.ac.jp/allergy/cause/allergen/index.html>

《寝具のダニアレルゲンを減らす方法》

- 週に1回以上、家族全員の寝具カバーをはずして寝具そのものに直接掃除機をかける
- 高密度線維でできた布団・枕カバーを使用する
- ベッドメイキング時に窓を開放する
- 布製のソファを寝室に置かない
- 開放型暖房機器を寝室に置かない
- 1日に数回窓を開けて換気する
- 掃除機をかける前に床を水拭きする
- 寝室のカーテンを年2回以上丸洗いする



《寝室のダニアレルゲンを減らす方法》

- 室内に植物や水槽、洗濯物、加湿器を置かない
- 週に1回以上寝室を含むすべての部屋に掃除機をかける
- 掃除機をかける前に床の拭き掃除をする
- 床はフローリングである
- 床を化学雑巾やモップで乾拭きする



厚労科研究補助金難治性疾患等克服研究事業「気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究」
主任研究者：大田 健 分担研究者： 国立病院機構相模原病院 釣木澤尚実 提供資料

「一般住民に対するダニアレルゲン回避のためのパンフレット

作成：研究分担者 釣木澤尚実