

- 1 乳幼児・小児の気管支ぜん息の保健指導等に関する研究

代表者：森川昭廣

【研究内容 1】

- 1 - (1) 乳幼児気管支ぜん息の特徴とその保健指導に関する研究

1 研究従事者

- | | |
|-----------------|-----------------------|
| ○ 森川昭廣（群馬大学小児科） | 鈴木庄亮（群馬大学公衆衛生） |
| 徳山研一（群馬大学小児科） | 池部敏市（横浜市アレルギーセンター小児科） |
| 望月博之（群馬大学小児科） | 宇理須厚雄（藤田保健衛生大学小児科） |
| 荒川浩一（群馬大学小児科） | |

2 平成 13 年度の研究目的

近年、日本を含む世界各国において、気管支ぜん息、特に小児の患者の増加、低年齢化が報告されているが、ぜん息の発症要因のひとつに、アレルギー疾患の増加、これには生活環境におけるアレルゲン量の増加やアレルゲンに対する生体の反応性の亢進が考えられている。アレルゲンによって引き起こされる一連のアレルギー反応は、小児と成人では免疫反応の相違が推測され、特に乳幼児における気道のアレルギー性炎症と炎症を回避する機構は、特異的なものと思われる。

しかしながら、いずれの発症要因においても、気管支ぜん息を発症させる詳細な機序は不明のままである。増加させる因子を明らかにし、それに対応する施策を講じることにより、小児の気管支ぜん息の発症を阻止し、さらに悪化防止と QOL の回復への道筋を作らなければならないと考える。

以上のことから我々は、平成 12 年度から、乳幼児および小児の気管支ぜん息についての最新の知見をもとに、小児の気管支ぜん息における病態の特異性を把握した保健指導方法を作成することを進めている。

3 平成 13 年度の研究の対象及び方法

1) 小児の気管支ぜん息における新しい分類とその病態についての検討

小児期のぜん息の早期改善群と非改善群に注目し、乳幼児期から学童期の小児におけるぜん息の分類法、またこれらのぜん息のサブグループに伴う病態を、ぜん息を改善させる因子や悪化させる因子について検討する。昨年度は乳幼児に注目したが、本年度は特に年長児に注目し、ぜん息の分類法、またこれらのぜん息のサブグループに伴う病態を、ぜん息を改善させる因子や悪化させる因子について検討することを計画した。

2) 乳幼児気管支ぜん息の頻度調査における ATS-DLD 質問紙調査の妥当性について

ATS-DLD 日本語版・改訂版の信頼性を ISAAC Video Questionnaire 日本語版・改訂版と比較することにより検討した。健康診断受診者 883 名に ATS-DLD 日本語版・改訂版による疾患の定義に用いる質問用紙調査法を用い、6 項目のいずれかに「はい」と答えた 105 名がビデオによる質問調査の対象とした。

3) 乳幼児気管支ぜん息と成人気管支ぜん息の発作時の化学伝達物質の違い

アレルギーに関連する炎症性メディエーターの作用における年齢的な相違についての検討を進めた。本年は、動物実験として、幼若動物における抗炎症効果の確認のため、そのモ

デル確立を試みた。また、臨床的には抗コリン薬の使用と臨床効果について検討した。

4) 乳幼児のぜん息発作時の β_2 刺激薬の吸入の効果判定

6歳未満の気管支ぜん息の小児に対し、 β 刺激薬の吸入治療前後での臨床症状（咳嗽、喘鳴、啼泣、嘔吐、チアノーゼ、陥没呼吸、鼻翼呼吸、呻吟、発汗、呼吸数）と動脈血酸素飽和度、心拍数を記録し、発作程度の判定基準を見直し、年齢、重症度との関連を検討した。

5) 乳幼児の気道過敏性の判定法の改善と臨床応用

オッシレーション法、経皮酸素モニター法、酸素飽和度による測定法の検討を症例を増やして行い、経皮酸素分圧の変化（ $D_{min}-tcPO_2$ ）と呼吸抵抗の変化（ $D_{min}-Rrs$ ）経皮酸素分圧の変化（ $D_{min}-tcPO_2$ ）と酸素飽和度の変化（ $D_{min}-SaO_2$ ）との関連を検討する。また、乳幼児を対象とした胸郭腹部圧迫法による機能的残気量（ $V'_{max} FRC$ ）の測定法についての検討も行った。

6) 乳幼児期の気管支ぜん息発症に関与する環境因子の検討 - 室内抗原量の測定 -

小児の気管支ぜん息発症に関与する環境因子である室内（寝具、寝室の床および居間の床）の抗原（ $Der f 1$ 、 $Der p 1$ 、 $Fel d 1$ 、 $Can f 1$ ）の濃度と、それらに対する感作成立との関連を検討した。アレルギー疾患の既往と家族歴があり、特異 IgE 抗体陽性の乳幼児期の 107 名を対象とした。

7) IL-13 受容体異常

細胞内シグナル伝達物質である STAT6 においてエクソン 1 の GT 繰り返し配列部位に新規多型を認めたが、アレルギー疾患として気管支ぜん息に焦点を絞り、小児期における遺伝子多型と成人の気管支ぜん息と相違があるか検討した。

4 平成 13 年度の研究成果

1) 小児の気管支ぜん息における新しい分類とその病態についての検討

年長児のぜん息のアトピー、非アトピー群における気道感受性（ D_{min} ）は、アトピー群、非アトピー群ともにコントロール群と比較し、著しく低値であり、気道感受性の亢進が認められることがわかったが、アトピー群と非アトピー群間には、気道感受性の有意差は認められなかった。年長児のぜん息のアトピー、非アトピー群における気道反応性（ St ）では、非アトピー群がアトピー群や健常群と比較し、著しく高値であり、気道反応性の亢進が認められることがわかったが、アトピー群とコントロール群間には、気道反応性の有意差は認められなかった。

2) 乳幼児気管支ぜん息の頻度調査における ATS-DLD 質問紙調査の妥当性について

ATS-DLD 日本語版・改訂版と ISAAC Video Questionnaire 日本語版・改訂版の両質問紙間に有意な相関性がみられた（ $r=0.48$ ）。一般の乳幼児健康診査受診者を対象としたぜん息有症率調査には、簡便に短時間に行える ATS-DLD による自記式質問紙調査法の妥当性が証明された。

3) 乳幼児気管支ぜん息と成人気管支ぜん息の発作時の化学伝達物質の違い

DSCG の効果は動物実験で、抗コリン薬は臨床面で評価することを計画した。OVA 感作マウスを作成したが、アレルゲン誘発により 2 相性のぜん息反応は出現し、動物モデルの作成法が確立した。その結果、DSCG には抗コリン薬の使用と臨床効果については、アンケートに答えた 66% の医師が抗コリン薬の使用経験があり、抗コリン薬の有効性については 15% にしばしば有効であったとしている。

4) 乳幼児のぜん息発作時の β_2 刺激薬の吸入の効果判定

3歳未満と3歳以上の気管支ぜん息児では、 β 刺激薬の吸入後の改善は3歳未満の児で良好であった。治療前後での臨床症状では β 刺激薬の吸入後、3歳未満で呼吸数の改善が著しかったが、動脈血酸素飽和度と心拍数では年齢的な相違はみられなかった。

5) 乳幼児の気道過敏性の判定法の改善と臨床応用

オキシレーション法、経皮酸素モニター法、酸素飽和度による測定法の検討を症例を増やして行い、経皮酸素分圧の変化 (Dmin-tcPO₂) と呼吸抵抗の変化 (Dmin-Rrs)、経皮酸素分圧の変化 (Dmin-tcPO₂) と酸素飽和度の変化 (Dmin-SaO₂) がよく相関することがわかった (いずれも $p < 0.001$)。今後、最も簡便な酸素飽和度の閾値 (Dmin-SaO₂) による気道過敏性の測定が、乳幼児の計測法として利用すべきと考えられた。

6) 乳幼児期の気管支ぜん息発症に関与する環境因子の検討 - 室内抗原量の測定 -

ネコを飼っている家庭では Fel d 1、イヌを飼っている家庭では Can f 1 の濃度が有意に高かった。ネコを飼っている家庭ではネコ上皮特異 IgE 抗体が高値であったが、イヌを飼っている家庭でイヌ上皮特異 IgE 抗体の出現は有意ではなかった。各抗原濃度と特異 IgE 抗体陽性率との検討も行った。寝具の Fel d 1 濃度が 0.5ug/g 以上で有意にネコ上皮特異 IgE 抗体は陽性となった。

7) IL-13 受容体異常

小児においては、STAT6 遺伝子における新規多型は、exon1 の GT 繰り返し配列部位に認め、exon1 の GT 繰り返し配列の多型とぜん息の発症に関連が認められたが、成人のぜん息においては、このような関連は認められなかった。年齢により exon1 の GT 繰り返し配列数の多型との相関関係が異なることから、発症年齢、重症度や治療反応性などの相違を判定する手がかりとなる可能性が考えられた。

5 考察

臨床的な検討では、ペットの飼育と家族での抗体陽性の関連、気管支ぜん息の小児における β 刺激薬の吸入治療の効果に年齢的相違がみられること、乳幼児において、動脈血酸素飽和度 (SPO₂) は、気道過敏性の指標に有用であることがわかった。さらに、乳幼児のぜん息の有症率の検討にあたり、簡便な ATS-DLD 方式の信頼性が高いことがわかった。

これらの結果をもとに、小児の気管支ぜん息の発作を誘導する病態、治療薬の効果判定、環境調整の方法を明らかにし、さらに以下基礎的検討から得られた結果を基にしてこの年齢に適した保健指導方法を考える予定である。

基礎的な検討からは、アレルギーに関連する炎症性メディエーターの作用における年齢による相違についての検討が進み、細胞内シグナル伝達物質である STAT6 において、アレルギー疾患群では新しい遺伝子多型性が認められ、発症年齢、重症度や治療反応性などの相違を判定する手がかりとなる可能性が考えられた。

これらのことを押し進め、小児と成人でのぜん息の相違における機序、またアトピー素因とアレルギーの発現との関連が細胞内シグナル伝達系のレベルで存在する可能性につき、さらなる検討を加える予定である。

6 今後の課題

近年、世界的にも小児のぜん息の有症率は増加する傾向にあること、また乳児期から幼児期にかけて、気管支ぜん息の頻度が倍加することがわかっている。これには環境因子の変化などの外的要因と患児自体の生理学的変化などの内的要因の影響が考えられている。一方、乳幼児期のぜん息の特徴として、急激な悪化がみられること、抗ぜん息薬の効果が少ないこと、気道分泌が多いことなどが報告されているが、これらの機序やその対策についても、未だ十分に明らかになっていないのが現状である。

本研究ではこれらの特徴を示す病態が解明し、より効果的な治療法開発の研究を行い、この年齢に適した保健指導方法を考えることを目的としているため、今後とも、小児のぜん息の有症率の疫学調査、ぜん息と環境因子の影響、薬剤の効果と素因や感作状況との関連、小児と成人の発症機序の相違、アトピーの遺伝子的解析などの各課題を、症例数を増やして検討する予定である。

7 社会的貢献

増加する傾向にある乳幼児の気管支ぜん息の特徴を示す病態を検討し、より効果的な治療法開発の研究を行うことは、患児とその保護者の QOL を考える上で重要である。

本研究における基礎的検討、臨床的検討を基盤にした、この年齢に適した保健指導方法を考えることは、ぜん息の悪化、遷延化の防止に役立ち、社会的な貢献度は極めて高いものと思われた。

【研究内容 2】

- 1 - (2) 気管支ぜん息悪化要因としての感染因子と感染時の保健指導に関する研究

1 研究従事者

- | | |
|----------------------|-----------------|
| ○足立 満（昭和大学第一内科） | 森川昭廣（群馬大学小児科） |
| 井上洋西（岩手医科大学第三内科） | 井上寿成（住友病院小児科） |
| 加藤政彦（群馬大学小児科） | 大嶋勇成（福井医科大学小児科） |
| 田賀哲也（熊本大学発生医学研究センター） | |

2 平成 13 年度の研究目的

ぜん息発病の寄与因子ならびに増悪に関する因子として、感染は重要であることは明確な事実である。ゆえにぜん息の病態に、どのように感染が影響を及ぼすかを検討することは極めて重要であり、その治療法を考える上でも、その詳細なメカニズムの解明が必要と考えられる。ぜん息の発症に対する感染の関与、すなわち生体内でウイルス、結核感染などにより誘導される Th1 状態が、アレルギー病態における Th2 にどのように作用するかを検討する。

また、神経系の発生分化との関連や、ぜん息の発症につき、感染がどのような機序により、アレルギー性炎症の惹起に関与するのかを、疫学調査をもとに検討する。近年においては、マイコプラズマ感染、クラミジア感染などが影響を及ぼすものとの報告もあり、これらについても検討を加える。

さらに感染時の詳細なメカニズムを検討する目的にて、in vitro 実験系の確立を行い、その機序の解明を目指す。以上の結果より、ぜん息の発症、ならびに急性増悪のメカニズムを知り、その予知と対策を考えることは、患者の QOL の改善はもとより、社会、経済学的にも重要な問題と考えられる。

3 平成 13 年度の研究の対象及び方法

1) 乳幼児の気管支ぜん息の悪化と感染因子の影響

気管支ぜん息悪化要因としての感染因子と感染時の保健指導に関する研究として、乳幼児期の気管支ぜん息の発症率や気管支ぜん息の悪化と感染の影響について、集団を特定し調査し、これらの症例に対して、気道過敏性などの評価を経年的に行い、その予後について調査を行う。これと並行して、気道感染とぜん息の発症、増悪との関連につき、メサコリン吸入試験を中心とした気道過敏性の測定による客観的な評価を行う。

2) 急性細気管支炎における気道炎症の鼻咽頭吸引液による検討

これまで行ってきた気道吸引液のサイトカインの解析からは、急性細気管支炎の気道では type1 優位の炎症が起こっていることが示唆された。今回、急性細気管支炎の気道炎症におけるリンパ球の関与を更に明確にするために、2 歳以下の急性気道疾患患児（急性細気管支炎 4 例、気管支ぜん息 5 例、急性上気道炎 4 例）の鼻咽頭吸引液を採取して、フローサイトメトリーを用いた検討を行った。

3) ぜん息悪化要因としての炎症性サイトカインの役割

神経系に可塑性が認められる乳幼児に、ウイルス感染などにより気道において強い炎症が惹起されることで、気道に高濃度に発現されたサイトカインが NANC などの神経系細胞に対して作用し反応性が変化することは、気管支ぜん息の発症に関与すると考えられる。本研究

はこのような背景から、胎生期マウス由来の神経上皮細胞を対象に用い、神経性サイトカインが、神経系分化への影響を通じて気管支ぜん息発症にどのように関わっているかを理解することとした。

4) 乳幼児気管支ぜん息と肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染症に関する検討

気管支ぜん息急性増悪のため入院した児の肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア抗体価を継続的に測定し、感染とぜん息増悪の関連を検討した。また、持続感染の有無やその対処法としての抗菌薬使用について検討した。

5) RS ウイルスの好酸球スーパーオキシサイト産生に及ぼす影響

昨年度の結果では、RS ウイルスの好酸球活性化の増強作用には、 $\alpha M \beta 2$ を介した細胞接着が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。今年度は、さらにこの結果を裏付ける、RS ウイルスおよび PAF により刺激した好酸球表面上の $\alpha M \beta 2$ (CD11b/CD18) の発現をフローサイトメーターにより検討した。また、RS ウイルスの好酸球活性化の増強反応が、直接的なものか否かを検討するため、RS ウイルスが、好酸球に付着するかについて免疫蛍光法により確認した。

6) ケモカインによる樹状細胞の性状の変化：自然免疫と獲得免疫への反応性への影響

前年までの研究で、気道感染などの炎症局所で産生されと考えられるケモカインが、樹状細胞の分化過程に作用すると、そのサイトカイン産生能を変化させる可能性が示された。そこで、本年度は抗原提示細胞としてのナイーブ T 細胞活性化機能に対するケモカインの影響の検討と、ケモカインの作用機序を解析するため、mRNA の発現や百日咳毒素処理の影響を検討した。百日咳感染が IgE 産生に影響する可能性を示唆する報告もあることから、百日咳毒素の樹状細胞に及ぼす作用と IgE 産生への関連も検討した。

7) ぜん息悪化時におけるウイルスの関与とケモカインの関与

気管ウイルス感染は、気管支ぜん息増悪の最も重要な増悪因子のひとつである。その機序として、好酸球をはじめとする気道炎症細胞浸潤がウイルスにより生じることが報告されている。これまで我々は、気道上皮細胞による炎症細胞を気道へ導くケモカインの発現をインフルエンザウイルスが増強することを報告してきたが、さらにこの分子生物学的機序を解明するため、気道上皮細胞を培養し、各サイトカインによる刺激またはウイルスの増幅過程で産生される二本鎖 RNA によるケモカイン発現に対する影響のパターンとその機序について検討した。

4 平成 13 年度の研究成果

1) 乳幼児の気管支ぜん息の悪化と感染因子の影響

(1) 平成 13 年度 北橘村における就学前児童における気管支ぜん息の調査結果報告：対象は 103 名（年齢 5 - 6 歳）、アンケートに協力してくれた保護者は 84 名（82%）であった。アンケートの結果、乳幼児のぜん息が疑われる小児が 11 名（13.1%）で、昨年の北橘村の調査（15.5%）とほぼ同数であるが、その頻度はこれまでに群馬県や全国で行われた結果を上回るものであった。

(2) 乳幼児期に RS ウイルスに罹患した小児のメサコリン吸入試験の閾値（Dmin-PO2）をさらに症例数を増やして検討したが、RS ウイルスに罹患した小児では、罹患していない小児に比較し、有意な気道過敏性の亢進が認められることが明かとなった。RS ウイルスによる感染が気道傷害を引き起こし、結果として気道過敏性の亢進が惹起されたと思われる。

2) 急性細気管支炎における気道炎症の鼻咽頭吸引液による検討

全体のリンパ球 (CD4 + CD8 陽性細胞) 率は中央値 0.72%、範囲 0.16-2.7%であった。急性細気管支炎では、気管支ぜん息および急性上気道炎と比較してリンパ球 (CD4 + CD8 陽性細胞) 率がむしろ低く (Kruskal-Wallis 検定、 $p=0.093$) CD49d 陽性細胞率も少ない ($p=0.055$) 傾向がみられたが、CD4/8 比および CD9 陽性細胞率には差はみられなかった。このことは急性細気管支炎の気道では気管支ぜん息、上気道炎に比べてリンパ球の浸潤、活性化が少ないことを示すものと思われた。

3) ぜん息悪化要因としての炎症性サイトカインの役割

本研究で得た成果は、神経系前駆細胞からの細胞分化決定過程において、サイトカイン等の増殖分化因子からの細胞外来性シグナルカスケードの他に、細胞系譜特異的な蛋白をコードする遺伝子プロモーターの DNA メチル化が、その蛋白の発現を抑制するという、エピジェネティックな修飾による細胞内在性のプログラムが関与するという新規概念を提示するものである。神経系に可塑性が認められる乳幼児にサイトカインが神経系の細胞に対して作用し反応性が変化することがぜん息の発症と関わりあっている可能性も示唆されているため、神経系前駆細胞の分化制御機構の解明は意義ある成果と思われる。

4) 乳幼児気管支ぜん息と肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染症に関する検討

(1) 肺炎マイコプラズマ感染に関する検討: 急性感染群と感染陰性群で臨床的特徴を比較したが、発作強度、発作持続日数、酸素投与頻度、ステロイド使用頻度に差を認めなかった。

マクロライド系抗菌薬投与と関係なく、抗体価は低下した。

(2) 肺炎クラミジア感染に関する検討: 急性感染群と感染陰性群で臨床的特徴を比較したが、発作持続日数は急性感染群で有意に長く、吸入ステロイド使用頻度も感染後に高くなった。マクロライド系抗菌薬の長期投与が、抗体価陰性化には有効である可能性が示唆された。

5) RS ウイルスの好酸球スーパーオキシサイト産生に及ぼす影響

$\alpha M \beta 2$ の発現は、O2-産生と同様に、RS ウイルスは単独では、亢進しなかったが、PAF と同時に添加すると好酸球からの $\alpha M \beta 2$ の発現を増強することが明らかとなった。さらに FITC 標識抗 RSV 抗体を用いた免疫蛍光法により、高濃度の RS ウイルスは好酸球に、PAF の刺激にかかわらず比較的短時間で付着することが明らかとなった。以上より、RS ウイルスは、PAF による好酸球活性化を増強し、RS ウイルスの好酸球活性化の増強作用には、 $\alpha M \beta 2$ (CD11b/CD18, Mac-1) を介した細胞接着が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

6) ケモカインによる樹状細胞の性状の変化: 自然免疫と獲得免疫への反応性への影響

MCP-1 存在下で誘導された樹状細胞は非存在下で誘導された樹状細胞に比べ、IL-12mRNA の発現が低下し、ナイーブ T 細胞からの IL-13 産生を低下させないものの、IFN- γ 産生を低下させることで Th1/Th2 反応のバランスをシフトさせた。また、MCP-1 による IL-12 産生能の抑制は百日咳毒素に依存していないと考えられた。さらに、百日咳毒素自体が樹状細胞の IL-12 産生能を抑制し、IFN- γ 産生 γ 細胞の誘導を抑制することから、Th1 反応の抑制により、間接的に百日咳感染での IgE 産生の増強に影響する可能性が示唆された。

7) ぜん息悪化時におけるウイルスの関与とケモカインの関与

気道上皮細胞からの Eotaxin および RANTES の発現パターンを比較検討したところ、どちらも炎症性サイトカインである TNF- α により、その蛋白発現が増強され、転写因子 NF- κB による転写活性化が重要であることがわかった。特に RANTES はそのプロモーター領域に複

数の NF- κ B 結合領域が存在し、NF- κ B にその発現を強く影響されることが推定された。また、二本鎖 DNA (poly IC) は、上皮細胞の RANTES、IP-10、IL-8 の発現を誘導し、これらのプロモーター領域に共通する NF- κ B の関与が推定された。

5 考察

臨床的な検討からは、RS ウイルスによる感染が気道傷害を引き起こし、結果として気道過敏性の亢進が惹起されると推定されること、肺炎クラミジア感染では、発作持続日数は急性感染群で有意に長く、マクロライド系抗菌薬の長期投与が抗体価陰性化には有効であること、急性細気管支炎の気道では気管支ぜん息、上気道炎に比べてリンパ球の浸潤、活性化が少ないことがわかった。

これらの結果をもとに、小児の気管支ぜん息の発作を誘導する病態、治療薬の効果判定、環境調整の方法を明らかにする。基礎的な検討からは、神経系前駆細胞の細胞分化決定過程において、細胞系譜特異的な蛋白をコードする遺伝子プロモーターの DNA メチル化が、その蛋白の発現を抑制すること、RS ウイルスは PAF による好酸球活性化を増強し、これには α M β 2 (CD11b/CD18, Mac-1) を介した細胞接着が重要な役割を果たしていること、百日咳毒素が樹状細胞の IL-12 産生能を抑制し、IFN- γ 産生 γ 細胞の誘導を抑制すること、気道上皮細胞からの Eotaxin および RANTES の発現に NF- κ B による転写活性化が重要であることがわかった。これら臨床・基礎の検討結果から、この年齢に適した保健指導方法を考える予定である。

6 今後の課題

平成 13 年度の気管支ぜん息の悪化要因としての感染因子と感染時の保健指導に関する研究では、乳幼児及び小児の気管支ぜん息について、RS ウイルス、ライノウイルスなどのウイルス感染やクラミジア感染が、各種サイトカイン産生や炎症細胞に影響を与え、ぜん息の発症や発作の誘導に関与することが臨床的研究、および基礎的研究から推測された。本年度においては、以上のような研究成果が得られたが、気管支ぜん息悪化要因としての感染については依然として不明な点も多い。

今後は平成 14 年度の研究へと発展させウイルス、マイコプラズマ、クラミジア感染などにつき、その実態を明らかとし、さらにぜん息の発症、増悪に対し、どのように関与するかを in vitro 実験系により、さらなる検討を加える予定である。

7 社会的貢献

小児のぜん息の治療法を考える上でも、また患者の予後を考える上でも、ぜん息の病態に、どのように気道感染が影響を及ぼすかを検討することは極めて重要である。その詳細なメカニズムの解明が望まれてやまないが、本年も、乳幼児期の気管支ぜん息の発症、悪化に対する呼吸器感染症の関連について、多数の研究結果が得られた。

本研究で得られた結果により、ぜん息の発症、ならびに急性増悪のメカニズムを知り、予後を考慮した、より効果的な治療を考えることは、患者の QOL の改善はもとより、社会、経済学的にも重要な問題と考えられる。