

## Ⅱ－３ 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

代表者：大田 健

#### 【研究課題全体の目的、構成】

近年、ぜん息の病態に関する研究が進み、ぜん息の治療の標的も発作という気道の狭窄とともにその原因となる気道炎症へと拡大され、炎症を抑制し発作を予防する長期管理が重視されるようになった。すなわち、ぜん息の予後を改善しぜん息死をなくするためには、ぜん息の状態にあわせた適切な長期管理を実行することが必須であると考えられている。しかし、ぜん息の長期管理の実行は必ずしも容易ではなく、電話による調査では成人ぜん息の約 18%で吸入ステロイド薬が投与されされているに過ぎない。また吸入薬の服薬アドヒアランスはどちらかというとな不良であり、ぜん息の状態に対する患者による自己評価も甘く、長期管理の骨子となる患者による自己管理の実行を一層困難にしている。そこで、本調査研究では、ガイドラインに沿った長期管理が実行されるようにするため保健指導を確立し、適切な長期管理の普及を目指す。さらに、ぜん息コントロールが患者自身で適切に評価される方法を確立し、自己管理が適切に実行されることを目指す。班全体で、長期管理に必要な患者背景と患者の指導効果を検証する目的で、班員施設に通院中の成人ぜん息患者を対象に第 6 期で作成した「ぜん息テキスト」を用いた患者指導の評価を行なう。また、患者の背景因子も調査する。ワーキンググループ(WG)-1では、ガイドラインに沿った長期管理が実行されるようにするための保健指導を確立し、適切な長期管理の普及を目指す。とくに、QOL 質問表(AHQ-33, Japan)とぜん息コントロールテスト(ACT)について検証する。WG-2では、ぜん息コントロールが患者自身で適切に評価される方法を確立し、自己管理が適切に実行されることを目指す。とくに、非侵襲的な喀痰中好酸球検査、呼気 NO 測定、呼気凝縮液分析について検証し、新たなぜん息コントロールの評価および指導効果の指標について探索する。ぜん息患者の長期管理支援とコントロール評価のためのより良い指標の確立と保健指導手引き書の作成を通じて、ぜん息による個人および国の負担を軽減し、ぜん息の予後の改善とぜん息死の撲滅に寄与することが期待される。

#### 【研究項目 1】

### Ⅱ－３－(1) ガイドラインに沿った長期管理を実行するための保健指導の推進

#### 1 研究従事者（○印は研究リーダー）

- 高橋 清（国立病院機構南岡山医療センター）、相澤 久道（久留米大学）、  
足立 満（昭和大学）、東田 有智（近畿大学）、福田 健（獨協医科大学）、  
足立 哲也（帝京大学）

#### 2 平成 20 年度の研究目的

気管支ぜん息(ぜん息)の主な病態である気流制限と慢性の気道炎症を標的にした長期管理支援と保健指導を確立する目的で、適切な長期管理の継続を障害する要因を把握し、効果的に解決する患者指導法を構築する。特にワーキンググループ 1 では、1) 第 6 期の調査研究において作成した患者指導のための「ぜん息テキスト」を活用して、適切な自己管理のもとでガイドライン

に沿った長期管理が実行出来るように患者への治療の指導を行う。2) 今年度は、前年度まで登録が少なく検討が不十分であった治療アドヒアランスの不良な患者を中心に症例を追加して、指導の前後におけるぜん息のコントロール状態を、ぜん息症状、ピークフロー (PEF) 値、ぜん息コントロールテスト (ACT) などを網羅したぜん息日記と QOL 質問表で、4～8 週から 48 週後 (12 ヶ月後) まで追跡する。3) ぜん息コントロール状態の良好な群と不良群を ACT あるいは QOL スコアの変化で判定し、各種の患者背景因子と比較してぜん息管理の指導に有効な指標を検索する。4) 以上の結果をもとに、ぜん息を適切な状態で長期管理する為に用いる個別保健指導用の改訂版「喘息テキスト」を作成する。

### 3 平成 20 年度の研究の対象及び方法

1) 成人ぜん息患者の適切な長期管理に必要な要因を検証する為に、患者背景因子と患者指導による臨床効果を比較検討した。

#### (1) 対象患者とその背景因子について

患者の背景因子や環境因子については、前年度と同じ問診票を用いてアレルギーの有無 (総 IgE と抗原特異 IgE)、喫煙歴と喫煙量、アスピリンぜん息の有無、副鼻腔炎の有無、他のアレルギー疾患の有無、COPD 合併の有無、ツベルクリン反応陽転歴、ペット飼育歴、睡眠障害 (SAS) や胃食道逆流 (GERD)、心身症の有無などを調査した。対象には班員施設の外来に通院中の成人ぜん息患者 289 例 (前年度までの 262 例に今年度新たに 27 例を追加) について解析した。その内訳は、男性 112 例、女性 157 例で、50～70 歳代が 66.1% を占め、その内 79.3% が成人発症型ぜん息であった。罹病期間は 5 年未満が 25.5%、5～20 年未満が 42.9%、20 年以上が 31.6% で、重症度は軽症間欠型・軽症持続型 18.0%、中等症持続型 38.0%、重症持続型 39.8%、最重症持続型 4.2% であった。薬物治療の遵守状況 (アドヒアランス) は、アドヒアランス良好 (医師の服薬指示遵守率が 80% 以上) とする患者が 82.6% を占め、不良群は 80～50% の遵守率が 11.1%、50～20% が 4.2%、20% 未満が 2.1% であった。

#### (2) 患者指導法

第 6 期の調査研究において作成した患者指導のための「ぜん息テキスト」を用いて、ぜん息の病態、治療の基本、患者の重症度と現在の治療内容、ピークフローメーターとぜん息日誌の使い方等について、担当医師あるいは専任看護師が約 15 分間かけて説明した。

#### (3) 指導効果の評価法

指導前と指導後 (4～8 週後、並びに 24～48 週後まで追跡) に、ぜん息コントロールテスト (ACT) とピークフロー測定値を記入したぜん息日誌、並びに QOL 質問票 (AHQ-33, Japan) による調査や呼吸機能 (スパイログラム) の成績をもとに改善度を判定した。なお指導前の ACT スコアが 20 点以上の症例をコントロール良好群、20 点未満を不良群とし、また ACT スコアが改善した群と不変・悪化群に区分して比較した。QOL スコアも同様に改善群と不変・悪化群に区分して検討した。

### 4 平成 20 年度の研究成果

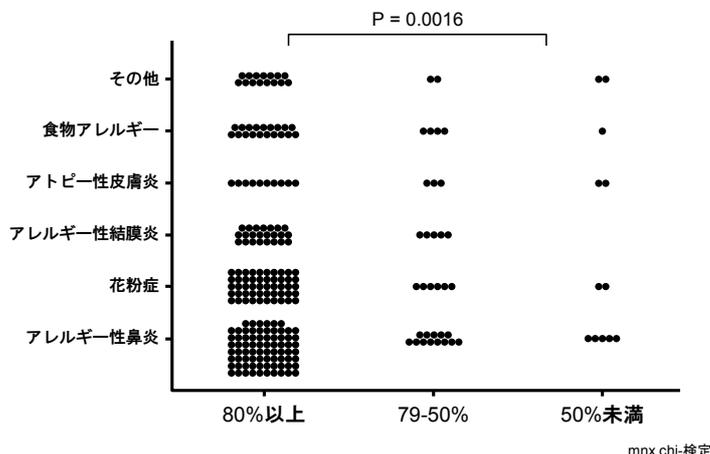
長期管理の継続を障害する要因を明らかにするために、新規登録患者の特徴的な背景因子の解析並びに指導による効果等を検討し、以下の結果を得た。

#### 1) 背景因子の特性

(1) 性別、年齢別、発症年齢別にみたアレルギー学的要因については、血清総 IgE 抗体値、

HDやスギとネコの陽性者やアレルギー性鼻炎・花粉症、食物アレルギーの特徴は昨年度の結果と同様であった。また今年度主に検討したアドヒアランス別でのアレルギー学的各要因については、アドヒアランスが80%以上の患者群では各種アレルギー疾患の合併が有意に多かった(図1)。

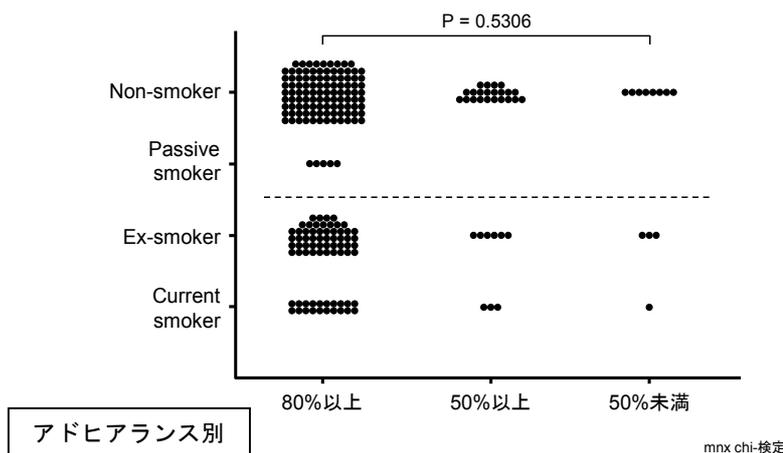
図1 アドヒアランス別にみたアレルギー疾患の合併症



(2) 喫煙について

喫煙については、昨年度と同様に男性患者に有喫煙歴者が多く、current smoker は 27.5% を占め男女半々であった。なお、アドヒアランス別にみた喫煙要因については、不良群で喫煙習慣が多いという特徴は認められなかった(図2)。

図2 アドヒアランス別にみた喫煙習慣

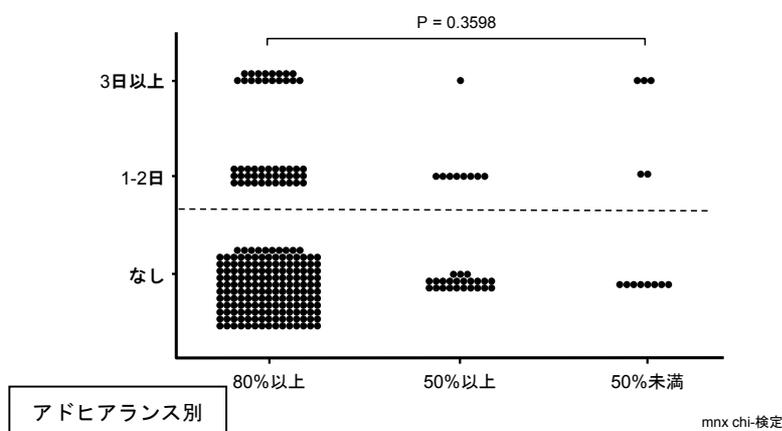


(3) 救急並びに定期外受診について

救急受診や定期外受診を必要とする患者は、前年度の報告と同様に小児発症型ぜん息が有意に多く、中等症持続型・重症持続型ぜん息患者に多かった。なお、アドヒアランス別には

良好と不良な患者群間で有意の差はなかった（図3）。

図3 アドヒアランス別にみた定期外受診



喘息発作の為に獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科に不定期あるいは救急外来を受診した患者100例（43.8±18.9歳、男47例、女53例）について、背景因子とかかりつけ医の状況を検討した。その結果、かかりつけ医を持たない患者は20歳～30歳代に多く、持っている患者は30歳代と50～70歳代の中高齢者に多かった（図4）。かかりつけ医を持たない患者の特徴は、夜間・休日に受診する患者の45%を占め、94%がステップ1と自己判断し、発作前のACTスコアではコントロール不良な例（20点未満）が病院通院例の83%に比べて44%であり、自分のぜん息コントロールが不良であると思っている患者は少なかった（図5,6）。またかかりつけ医を持たない患者36例に対して、「一度、呼吸器・アレルギー内科を受診するように。」と勧めて、1年後には47%の患者が病院を受診して定期加療を始めていた（図7）

図4 不定期及び救急外来受診患者の現状  
—年齢分布—

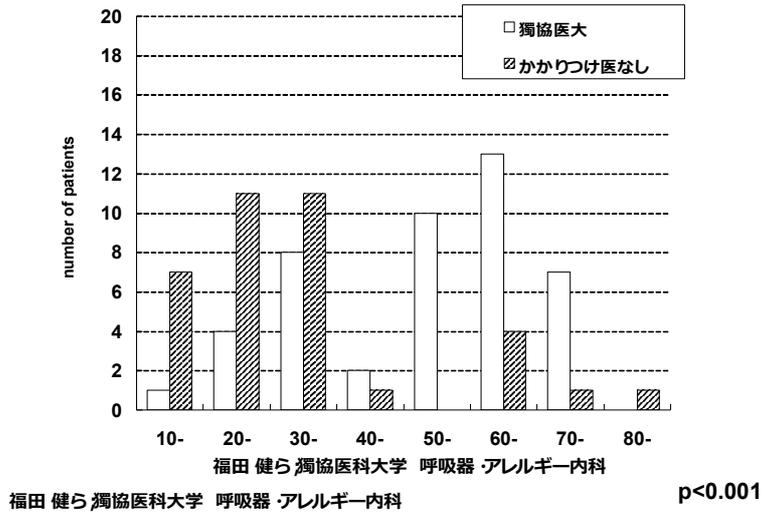


図5 不定期及び救急外来受診患者の現状  
—発作前の重症度—

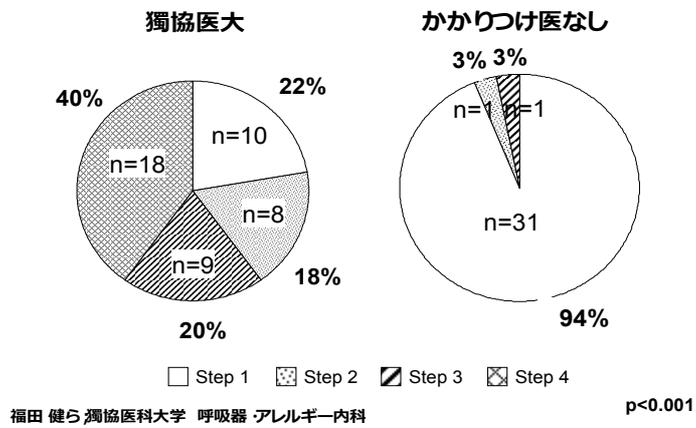


図6 不定期及び救急外来受診患者の現状  
—発作前のACT\* スコア—

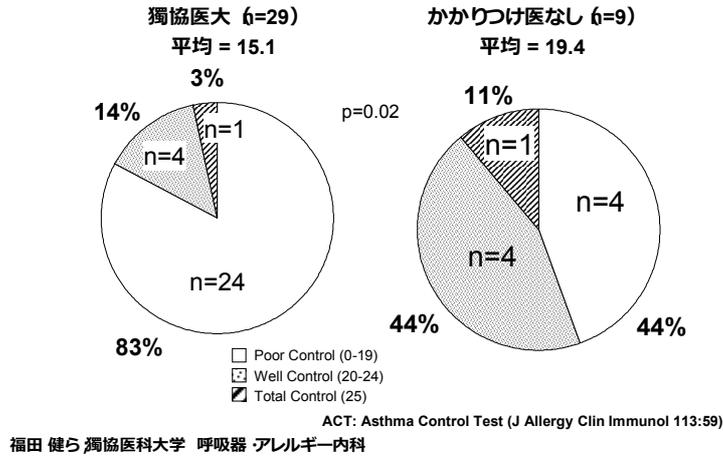
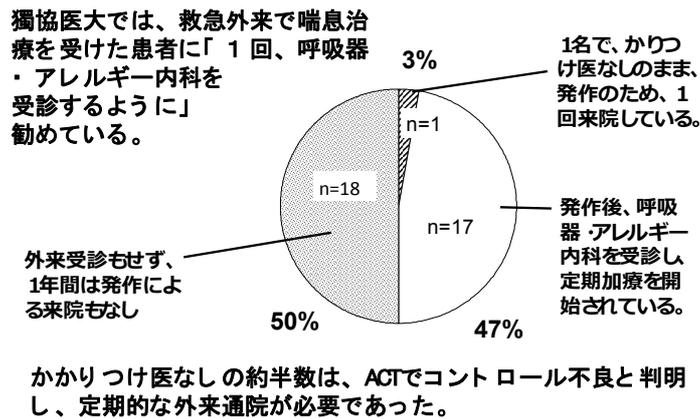


図7 不定期及び救急外来受診患者の現状  
—かかりつけ医なし群の発作後1年間の追跡—

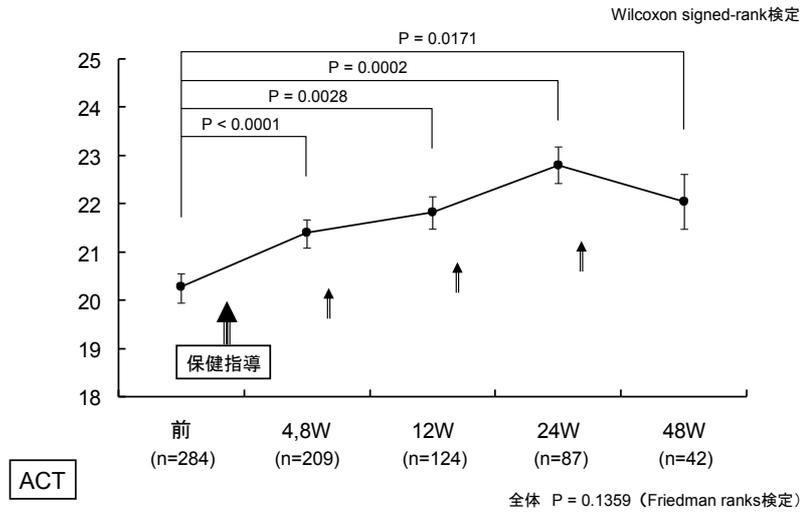


## 2) 治療指導による臨床効果の評価

### (1) ACTによる臨床効果の判定

治療指導後の全症例のACTスコアは、前年度と同様4~8週から24~48週(12ヵ月)後まで有意に改善が維持されていたが、48週後には改善度が低下する傾向がみられた(図8)。また罹病期間別、重症度別でも、どの患者背景要因においても昨年同様に改善が見られた。

図8 指導前後におけるACTスコアの改



アドヒアランスの良・不良群別では、50%未満の不良群は指導前のスコアが低値であり指導における改善効果が明瞭であった。一方、50%以上の群は指導前のスコアが良く改善率は大きくはないが安定した改善を示していた (図9, 10)。

図9 アドヒアランス別でのACTスコア (指導前)

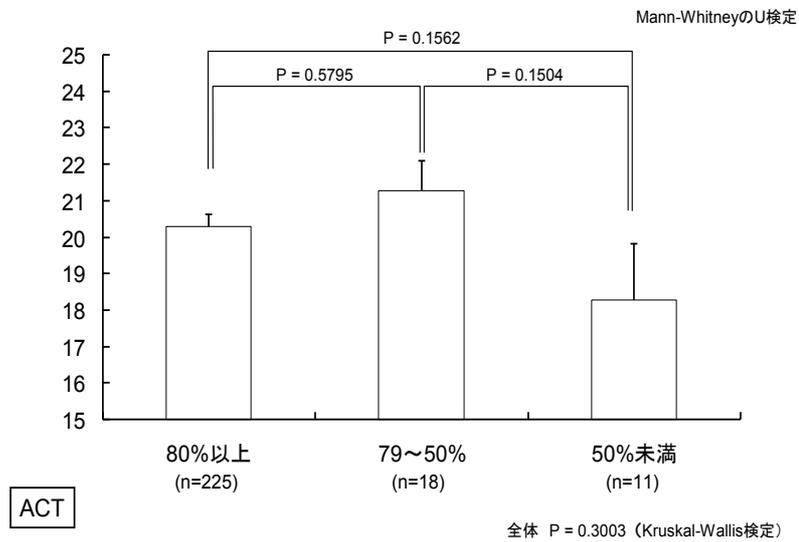
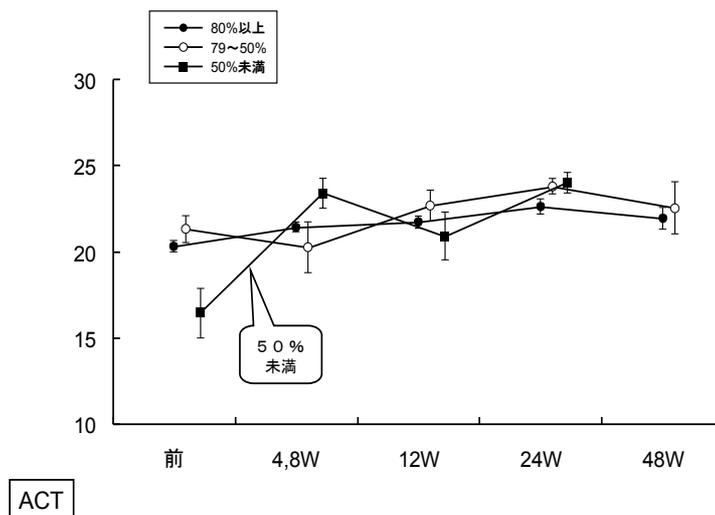


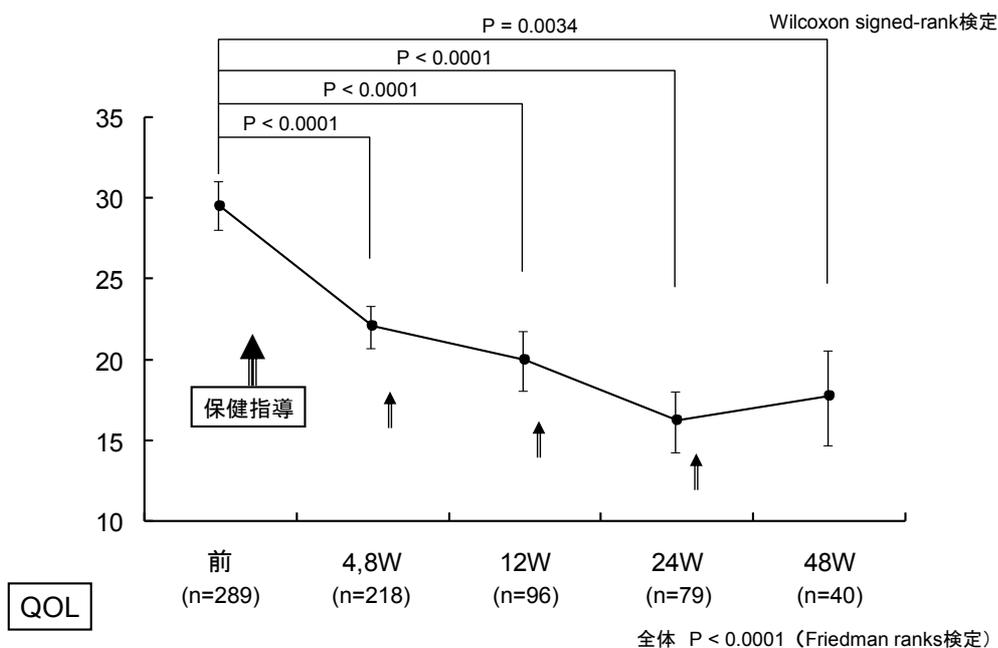
図 10 アドヒアランス別の ACTの改善



(2) QOL(AHQ 33, Japan)による臨床効果の判定

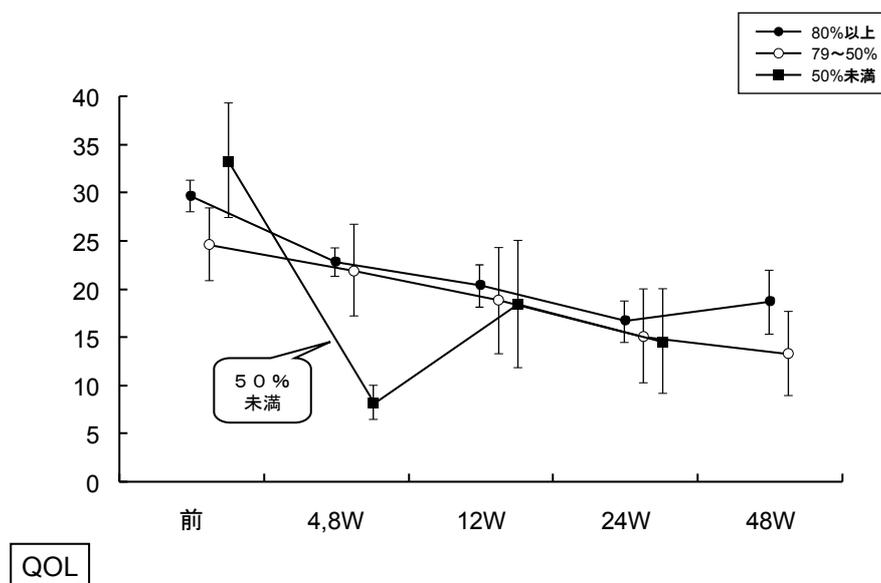
保健指導後の全症例における QOL スコアの変化は、前年度と同様に 4~8 週から 48 週後まで有意に改善が維持されたが、48 週でやや悪化する傾向があった (図 11)。

図 11 指導前後における QOL スコアの改善



罹病期間別や重症度別では、前年度と同様にどの背景要因でも有意な改善が見られた。アドヒアランスの良好と不良群別については、50%未満群は指導4～8週後に著明な改善がみられた。また他の群も経時的に改善が認められた（図12）。

図12 アドヒアランス別でのQOLの改善



### 3) 治療指導が臨床効果に及ぼす背景要因の特徴

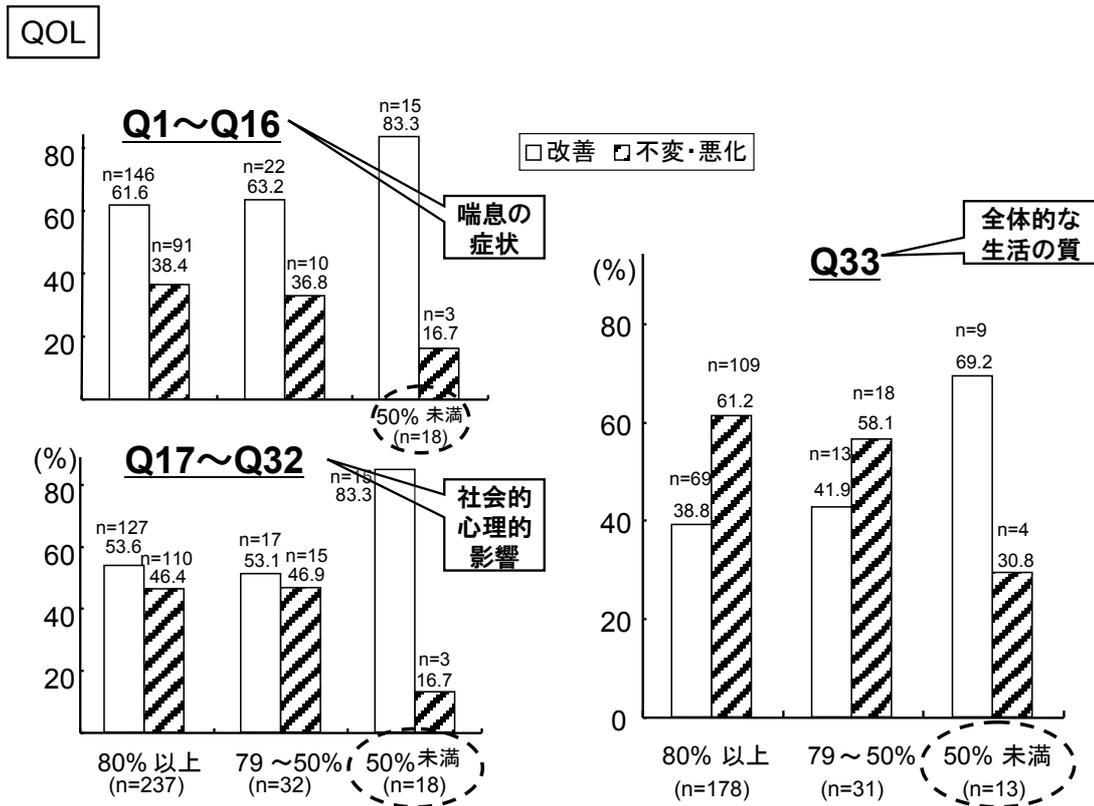
#### (1) ACTによる評価と背景因子

保健指導前の喘息コントロールが良好な群（ACTスコア20点以上）よりも不良群（20点未満）の方が、前年度と同様に指導後にACTスコアが改善した。また若年成人患者は有意に改善し、罹病期間が5年未満で、重症患者群の方が指導効果の改善が得やすい傾向であった。一方、アドヒアランスの良・不良群別での各背景因子におけるACTスコアの改善には、明瞭な特徴は認められなかった。

#### (2) QOLによる評価と背景因子

保健指導後にQOLスコアが改善した群は、前年と同様に女性に多い傾向で、若年成人、罹病期間の短い患者であった。さらに、全症例におけるアドヒアランスの良・不良群別でQOLスコアの改善効果を比較すると、ぜん息症状の質問項目（Q1～16）、社会的・心理的な項目（Q17～32）、総合的な生活の質の評価項目（Q33）のいずれにおいても、良好群よりも50%未満のアドヒアランスが不良な群の方がよく改善されていた（図13）。

図 13 アドヒアランス別での QOL の改善



## 5 考察

慢性の好酸球性気道炎症を特徴とする気管支ぜん息の治療は、長期にわたって継続させることが大切である。その為には、吸入ステロイド薬を始めとするぜん息治療薬の服薬を遵守する必要性と吸入薬の適切な使用法のための指導を行わなければならない。それらを達成するためには、ぜん息病態の理解と患者・医療側双方の信頼関係が必要であるが、多忙な日常診療の中では必ずしも十分な実行ができていない。それらを解決する為に、まず問題点を明確にして個々の患者に即した効率的な保健指導ができるガイドラインとテキストの作成が必要である。

本研究では、まず「ぜん息テキスト」(第6期の成果)等を用いた患者指導で12ヶ月(48週)にわたる長期管理をしてその臨床効果を評価判定し、その結果に基づいて患者が抱える背景因子や環境因子から阻害要因と促進因子を抽出することを試みた。そこで、前年度までの登録症例にアドヒアランスの不良な症例を追加して289例とし、種々の患者背景因子を検討した。その結果は、昨年度の報告と同様に成人ぜん息患者ではアレルギー性鼻炎・花粉症、食物アレルギーが50~60歳代に、また女性に多く、アレルギー特異的IgE抗体については、HD陽性者は小児発症型ぜん息で女性に多く、スギとネコの陽性は50歳代までの若年層、並びに小児発症型ぜん息患者が有意に多い事が判明した。さらにアレルギー性疾患の合併症が多い患者はアドヒアランスが良く、治療に対する必要性と疾患に対する関心が高いためと考えられた。喫煙に関しては、男性患者で有喫煙歴者が多かったが、current smokerが女性にも多く見落とせない重要な指導点と考えられた。また、小児発症型で中等症持続型・重症持続型ぜん息患者に、救急外来や定期外受診をするぜん息管理の不良な患者が多いことも指導のポイントとなろう。なお、アドヒアランスの不

良な患者は喫煙率が高いとか不規則の受診が多いのではとの想定は適切ではなかった。またかかりつけ医を持たない患者は20～30歳代の勤労層に多く、軽症で発作管理ができていると自己評価していた。またこの様な患者に適切な保健指導をすることによって半数の患者が継続的な治療に理解を示すことができたことから、今後の勤労者に対する治療継続が可能な診療体制を構築すると共に、ぜん息を正しく理解し自己評価するきっかけやチャンスを増やすことが望まれる。

次いで、ACTとQOLスコアを指標にして治療指導による臨床効果を評価したところ、罹病期間、重症度、服薬アドヒアランスの別に程度の差はあれいずれも4～8週後に改善が見られ、かつ6～12ヵ月後までの長期観察でも改善効果が維持、向上していた。ただ、6ヶ月から12ヶ月の間は保健指導による刺激効果が薄れて改善効果が低下する場合もあり、1～2ヶ月毎にACTやQOL調査票、発作来院時等でのインパクトがある保健指導を繰り返すことが改善効果を高め、持続させ得る方法と考えられる。

以上のように、今回実施した治療指導法により一定の臨床効果を上げ得ることは判明したが、日々の忙しい臨床の中で特に重点的に指導すべきポイントが何かを、前年度までの成果を含めて解析した。即ち、今回の指導法では喘息症状（ACTスコア）やQOLを指標にすると、多くの症例で改善していた。表1はACTの評価が改善した一部の症例の個々の指導内容であるが、ぜん息日誌やピークフローの使用を勧めたり、吸入ステロイド薬等の必要性と共に吸入方法の指導、飲酒や喫煙の害を説明して、自己管理を促す等の努力が効を奏することがある。

**ACT** 表1 ACTによる保健指導効果の評価 一改善例一

No.	ACT (1回目)	ACT (2回目)	差	ACT 1回目の指導内容
1	8	24	+ 16	PSL服用あるとのこと。又、飲むと調子がいいからという理由で飲む時もあり。
2	5	18	+ 13	日誌、PEF施行していなかったため再開へ。
3	18	23	+ 5	吸入、内服を服用したりしなかったり。実はタバコ 5本/day。禁煙を指導。
4	15	19	+ 4	ペロテックを家中に置き、息苦しくなると口を話してほふあつと吸入（直接ではなく）。30回/day程。PEF、日誌を再開へ。
5	19	23	+ 4	毎日飲酒のため吸入・内服の時間がずれてしまうとのこと。日誌、PEF再開へ。
6	18	21	+ 3	日誌、PEFはどうしても嫌だと拒否。調子が良いときは服薬を忘れてしまうこともある。
7	14	17	+ 3	アドエア×1でやっていたため指示通り×2へ。
8	23	25	+ 2	セレベント自己判断でやらず。吸入指導。
9	24	25	+ 1	PEF 1回/dayのため2回/dayへ指導。吸入時の息止めも指導。
10	24	25	+ 1	日誌、PEF開始。
11	24	25	+ 1	PEF実施していたが朝を起床時に行うように。
12	23	24	+ 1	PEFやっていないため再開するよう指導。
13	24	25	+ 1	PEF、日誌をきちんとつけるのは初めてとのこと指導する。
14	23	24	+ 1	吸入×2のところ寝る前しか行っていないとのこと（理由はうがい面倒とのこと）。指導する。
15	24	25	+ 1	吸入の時間がまちまちのため一定時間へ。PEFも朝・昼で計測していたため起床時と寝る前へ。

福田健、相良博典、独協医科大学呼吸器・アレルギー内科

## \* こんな患者は要注意 :

逆に、不変・悪化症例の特徴を解析すると、中高年者（特に 70 歳以上）で罹病期間が長期にわたり（15 年以上）、軽症（間欠）型患者で女性よりも男性の方が指導が難しいという、予測とは一致しない結果もあり、今後の治療指導法に更なる工夫が必要と考えられた。今期の研究で最終ゴールとする改訂版「ぜん息テキスト」に織り込む指導のポイントを表 2 に纏めたが、簡便な ACT や QOL ツール等を活用して患者の特性にもわがため細かい指導の一助となれば幸いである。

## \* こんな患者には指導の効果が期待でき

**表 2 ぜんそくテキストに盛り込む指導のポイント**

- ・ **小児発症で中等症～重症患者は、管理不良。**
  - ・ **男性(喫煙女性も) ・ 軽症患者**
  - ・ **罹病期間が長い（15年以上）**
  - ・ **高年齢者（60歳以上）は、指導効果が出にくい。**
  
- ・ **女性 ・ 重症患者**
  - ・ **罹病期間が短い（5年未満）**
  - ・ **若い患者（30歳未満）**
  - ・ **服薬アドヒアランスが悪い人（50%未満）**
  - ・ **不定期・救急受診をする、かかりつけ医を持たない患者への積極的な保健指導は以外と効果的！**

## 6 今後の課題

ぜん息のコントロールやアドヒアランスが良好あるいは不良な症例の結果を踏まえて作成した「ぜん息テキスト」や、ぜん息症状、PEF 値、ACT などを網羅した新ぜん息日誌を用いて、様々な患者に、また様々な医療環境の中で実際に保健指導に活用してその効果を検証する必要がある。また、コントロールの障害因子と促進因子やコントロールの評価のためのより良い検査指標の WG-2 の成果も組み込んで、患者や診療体制の個別性に対応するための応用編とも言える医療者用の「長期管理が困難なぜん息患者の保健指導ガイドライン」を策定し、さらに指導の効果を高める必要がある。

## 7 社会的貢献

長期にわたる本研究の臨床評価を基にして個別の保健指導の問題点を織り込んでグレードアップされた「ぜん息テキスト」により、患者側・医療側の双方にとって長期にわたる根気よい治療の継続に対する効率的で重点的な保健指導ができるようになる。その結果、アドヒアランスが不良な患者を救い、治療継続が困難な時期を乗り切り、ぜん息のより良い管理が可能となって、

患者・家族のQOLも改善し、さらには喘息死の減少にも貢献を果たすことができる。

## 【研究項目 2】

### Ⅱ－3－（２） ぜん息コントロールの評価方法の確立と自己管理の推進

#### 1 研究従事者（○印は研究リーダー）

○一ノ瀬正和（和歌山県立医科大学）、荻原順一（秋田大学）、永田真（埼玉医科大学）、棟方充（福島県立医科大学）、長瀬洋之（帝京大学）

#### 2 平成20年度の研究目的

喘息の自己管理が適切に実行されることを目指し、ガイドラインに沿った長期管理が実行されるための保健指導を確立する。さらに喘息コントロールが客観的に評価される方法を確立する。ワーキンググループ2では、「ぜん息テキスト」を用いた患者指導の前後で、喘息コントロールテスト、QOL スコア、ピークフローを含む呼吸機能などを指標として喘息の状態を評価する。同時に、喀痰中好酸球検査、呼気一酸化窒素（NO）濃度測定、呼気凝縮液検査で得られたデータの変化と前記した喘息状態との関連性を検討し、喘息コントロールを客観的に評価する指標として有用性の高い項目を選定する。

#### 3 平成20年度の研究の対象及び方法

##### 1) 呼気一酸化窒素（NO）濃度測定の喘息コントロール評価における有用性

外来治療中の喘息患者に対し、喘息コントロールテスト（ACT）、スパイロメトリー、ピークフロー測定、呼気 NO 濃度（FeNO）測定を行ない、「ぜん息テキスト」を用いた患者指導または喘息治療のステップアップ後にも同様の検査を施行した。①呼気 NO 濃度と症状スコアや呼吸機能との関連、②患者指導による呼気 NO 濃度の変化と症状スコアや呼吸機能の変化との関連、③ACT ではコントロール良好と判定されても呼気 NO 濃度が高い水準にある患者に対し抗炎症治療のステップアップを行った場合の、呼気 NO 濃度の変化と症状スコアや呼吸機能の変化との関連、について検討した。

##### 2) 誘発喀痰検査の喘息コントロール評価における有用性

喘息患者に対し、ACT、スパイロメトリー、喀痰好酸球率測定を行ない、「ぜん息テキスト」を用いた患者指導後にも同様の検査を施行した。さらに共通のプロトコールで登録された喘息症例に対し、ACT および QOL スコアを用い喘息病状を評価するとともに超音波ネブライザーで高張食塩水を吸入させるシステムで喀痰を誘発・採取し、喀痰上清中の CXC ケモカインである IL-8、GRO- $\alpha$ 、ENA-78、CC ケモカインである Eotaxin を測定した。

##### 3) 呼気凝縮液中の液性因子濃度と呼気 NO 濃度との関連

気管支喘息患者（Step 2-3: 12 名、Step4: 30 名、計 42 名）から EcoScreen を用いて呼気凝縮液を採取し、10 倍濃縮後に 27 種のサイトカイン・ケモカインを Luminex 法で測定し、同時に呼気 NO 濃度も測定した。呼気 NO 濃度と呼気凝縮液中の液性因子濃度との関連および喘息重症度別にみた液性因子発現の傾向について検討した。

4) 呼気温度測定、尿中バイオピリ  
喘息患者の呼気温度、尿中バイオ  
ップ前後での変化を解析し、ACT、Q  
息管理の指標としての特異性、有用

#### 4 平成20年度の研究成果

##### 1) 呼気NO濃度測定の喘息コント

呼気NO濃度は症状スコア、閉塞  
喘息患者の呼吸機能（閉塞性障害・気  
CT  
は特異度が高い特性を示した。患者指導により呼気NO濃度は有意に低下し、ACTは有意に上昇した。指導後1ヶ月～12か月の時点におけるACT、FeNO、FEV<sub>1</sub>の絶対値の相関は認められなかったが、指導前と短期・長期評価時の変化量（ $\Delta$ ）で検討した所、 $\Delta$ FeNOと $\Delta$ ACT、 $\Delta$ FEV<sub>1</sub>の間に有意な負相関を、 $\Delta$ ACTと $\Delta$ FEV<sub>1</sub>の間に有意な正相関を認めた（図2）。

ACTでコントロール良好と判定された症例の約40%において35ppb以上のFeNOが検出された。抗炎症治療の強化によりFeNOは約80%の症例で35ppb以下に低下し、閉塞性障害や気道過敏性が正常化する症例が認められた（図3）。またFeNOの減少と閉塞性障害および気道過敏性の改善との間には有意な相関が認められた。

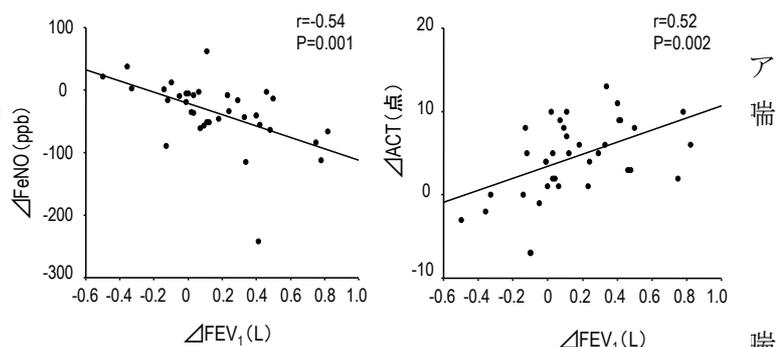
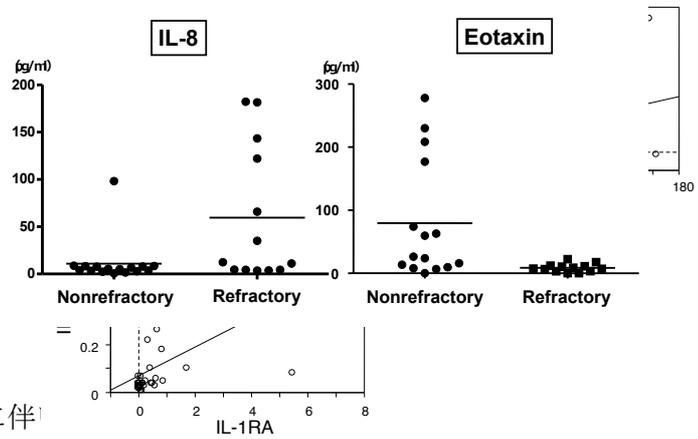


図1. 喘息患者における呼気NO濃度と呼吸機能との関連：治療中の喘息患者（n=150）において、呼気NO濃度は閉塞性障害（FEV<sub>1</sub>）および気道過敏性（Min%Max PEF）の程度と有意な相関を示した。

図2. 喘息患者指導による閉塞性障害と呼気NO濃度および症状スコアの変化との関連：指導前から指導後3ヶ月における呼気NO濃度の減少（ $\Delta$ FeNO）は閉塞性障害の改善と有意な相関を示した。症状スコアの改善（ $\Delta$ ACT）は閉塞性障害の改善と正の相関を示した。

図3. 抗炎症治療のステップアップ  
呼気NO濃度と閉塞性障害の変化の目  
ACTによる症状評価ではコントロール  
と判定されても呼気NO濃度が35ppb  
の症例に対して抗炎症治療を強化し  
大部分の症例で呼気NO濃度の減少に伴  
閉塞性障害の改善が認められ、ステップ  
アップ前に%FEV<sub>1</sub>が80%以下であった14例  
のうち、9例が80%以上に改善した。



## 2) 誘発喀痰検査の喘息コントロール評価における有用性

患者指導により喘息患者の喀痰中好酸球率は低下する傾向が観察されたが有意差はなかった。登録された喘息症例を重症喘息と軽症喘息に分類し、それぞれ採取した誘発喀痰を比較・検討した。IL-8は、軽症喘息患者に比較し重症喘息患者で有意に増加していた。一方、他のCXCケモカインであるGRO- $\alpha$ 量・ENA-78量については有意な差を認めなかった。Eotaxinは、軽症喘息患者に比較して重症喘息患者で有意に減少していた(図4)。

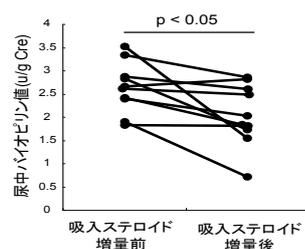
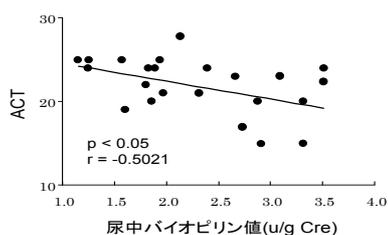
図4. 喘息重症度別にみた誘発喀痰上清中  
ケモカイン濃度：誘発喀痰上清中のIL-8は  
軽症喘息(Nonrefractory)に比較し、重症  
喘息(Refractory)で有意に増加していた。  
一方、Eotaxinは重症喘息よりも軽症喘息の  
喀痰中において有意に増加していた。

## 3) 呼気凝縮液中の液性因子濃度と呼気NO濃度との関連

対象喘息患者42例中、呼気凝縮液中サイトカイン・ケモカイン濃度の測定可能症例数は、IL-1b(42例)、IL-1ra(31例)、VEGF(19例)、IL-15(13例)、PDGF-BB(10例)、IP10(8例)であった。呼気NO濃度(28.4 vs 42.6 ppb)、IL-1ra(0.23 vs 1.03 pg/ml)、IL-1b(0.09 vs 0.13)がStep 4で高値傾向を示した。また、Step 4では、IP10は低値傾向(0.49 vs 0.34)、VEGF(0.03 vs 0.02)は有意に低値であった。呼気NO濃度はIL-1raと正の相関を示した(図5)。

図5. 呼気凝縮液中液性因子と呼気NO濃度  
との関連：喘息患者より採取した呼気凝縮液  
中のIL-1ra濃度は呼気NO濃度と有意な正の  
相関を示した。さらに呼気凝縮液中IL-1raは  
IL-1b濃度とも相関が認められた。

4) 呼気温度測定、尿中バイオピリン  
喘息患者では呼気温度勾配が高く  
有意な変化は認められなかった。ま  
と有意に相関することも観察された  
リン値が高値の患者を対象に吸入ス  
テロイド薬の増量により有意に低下した。



では  
機能  
オピ  
ン値

図6. 喘息患者における尿中バイオピリン  
値測定の有用性：尿中のバイオピリン値は  
症状スコアと相関し、尿中バイオピリン値  
が高値の症例に対する吸入ステロイド薬の  
増量により有意に低下した。

## 5 考察

喘息コントロールは症状を中心に評価されることが多いが、患者だけではなく担当医も喘息の状態を適切に評価しているとは言えないと報告されている。またピークフロー測定を含めた呼吸機能検査も一般臨床では十分に実施されていない。気道炎症は喘息の最も重要な病態で主たる治療標的であるが、これまで臨床応用が可能な指標がなかった。本研究では、喘息コントロールを客観的に評価できる指標を明らかにすることを目的に、呼気 NO 濃度、誘発喀痰、呼気凝縮液、呼気温度、尿中バイオピリン値などの測定で得られたデータと喘息重症度、症状スコア、QOL スコア、呼吸機能などの喘息病態との関連性について検討を行なった。本研究の成果として、呼気 NO 濃度は喘息重症度、症状スコアおよび呼吸機能（閉塞性障害・気道過敏性）と関連し、「ぜん息テキスト」を用いた患者指導や治療のステップアップによる呼気 NO 濃度の改善は、喘息症状および閉塞性障害・気道過敏性の改善程度と有意な相関を示した。呼気 NO 濃度は非侵襲的かつ迅速に測定が可能で実用的な測定機器も開発されており、一般臨床において喘息コントロール状態を客観的に評価する指標として有用と考えられた。

## 6 今後の課題

喘息コントロールの状態を客観的に評価する方法を確立することは、喘息長期管理がより適切に実行されるために重要である。本研究により、呼気 NO 濃度測定は一般臨床にも応用可能な喘息の評価指標として有用と考えられた。呼気 NO 濃度を患者と共有可能な治療目標としていくためには、具体的な管理目標値を明確にしていく必要がある。呼気 NO 濃度は年齢や喫煙などの影響を受ける可能性も指摘されており、患者の背景因子を考慮した詳細な検討を継続していく必要がある。また呼気 NO 濃度を喘息治療のガイドとして用いる場合、どのような使用法が有効であるかを明らかにしていく必要がある。また呼気温度や尿中バイオピリン値も喘息病態と関連し、非侵襲的に測定可能であり、喘息管理における評価指標として有望であるが、患者指導や治療による喘息病態の変化との関連について更なるデータ集積が必要である。また喀痰中ケモカインや

呼気凝縮液の分析は迅速な測定が困難であるが、喘息病態の解明に向けて応用可能な方法と考えられた。今後の研究成果がより実効性の高い手引書の作成に結び付くことが期待される。

## 7 社会的貢献

「ぜん息テキスト」がより多くの症例で活用されることで、ガイドラインに沿った長期管理が適切な自己管理のもとに実行されることが期待される。特に長期管理の成否の鍵を握ることとして、コントロールの状態を客観的に評価する方法を確立することは重要である。ワーキンググループ2の研究成果として、呼気 NO 濃度は非侵襲的かつ迅速に測定が可能で、一般臨床において喘息コントロール状態を客観的に評価する指標として有用と考えられた。呼気 NO 濃度測定などの気道炎症評価法が新たな喘息管理の指標として確立されれば、患者も担当医も喘息のコントロール状態を客観的に評価することが可能となり、喘息への理解の深まり、吸入ステロイド薬などの服薬アドヒアランスの改善、喘息増悪の早期検出と早期対応、などに結び付くことが期待される。その結果、喘息患者のQOL向上に寄与するだけでなく、喘息死の減少や効果的な喘息治療の推進による社会的損失の防止に貢献できるものと考えられる。

### 【発表学会・論文】

ワーキンググループ1

II-3-(1) ガイドラインに沿った長期管理を実行するための保健指導の推進

[論文発表]

- (1)呼吸器 喘息, 平野 淳, 木村五郎□岡田千春□宗田 良□高橋 清, 医薬品副作用ハンドブック, , 260-262, 2008
- (2)倉敷市における成人喘息の有病率・罹患率及びQOLに関する疫学調査, 高橋 清, 宗田 良□岡田千春□木村五郎□平野 淳□金廣有彦□谷本 安□曾根啓一□篠原淑子□井上 功, 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 平成19年度研究報告書, 2008
- (3)重症難治性喘息の機序解明と臨床分類に基づく治療法の確立に関する研究, 高橋 清, 岡田千春□木村五郎□平野 淳□金廣有彦□谷本 安, 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 平成19年度研究報告書, 2008
- (4)Safety and efficacy of inhaled Ciclesonide in long-term administration to adult patients with bronchial asthma, Adachi M, Ishihara K□Inoue H□Kudo K□Takahashi K□Morita Y□Masuda K□Sasaki S□Kato R□Miyamoto T, Ther. Res., 29, 821-832, 2008
- (5)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—特に喫煙及び肥満との関連について—, 清水薫子, 今野 哲□清水健一□伊佐田 朗□高橋 歩□服部健史□前田由起子□高橋大輔□高橋 清□中川武正□谷口正実□秋山一男□赤澤 晃□檜澤伸之□西村正治, アレルギー, 57, 835-842, 2008
- (6)Inflammatory markers in exhaled breath condensate from patients with asthma, Ueno T, Kataoka M□Hirano A□IIO K□Tanimoto Y□Kanehiro A□Okada C□Soda R, □Takahashi K, □Tanimoto M, Respiriology, 13, 654-663, 2008

[学会発表]

- (1)岡山市における病診連携の現状と問題点—喘息患者のための医療連携—, 岡田千春, 平野 淳□木村五郎□谷本 安□宗田 良□高橋 清, 第20回日本アレルギー学会春期臨床大会, シンポジウム, 東京, 2008, 6
- (2)喘息患者指導における医師, 薬剤師の連携に関する調査研究, 岡田千春, 平野 淳□木村五郎□谷本 安□金廣有彦□宮原信明□宗田 良□高橋 清, 第20回日本アレルギー学会春期臨床大会, 一般演題, 東京, 2008, 6
- (3)高齢者喘息の管理における喘息コントロールテスト(ACT)の有用性に関する検討, 谷本 安, 瀧本康子□尾形佳子□早稲田公一□金澤 ？□宮原信明□金廣有彦□片岡幹男□高橋 清□谷本光音□, 第20回日本アレルギー学会春期臨床大会, シンポジウム, 東京, 2008, 6
- (4)喘息死ゼロ大作戦 —高齢者の喘息を中心に—, 高橋 清, , 岡山県倉敷保健所喘息治療ガイドライン等研修会, 教育講演, 倉敷, 2008, 9
- (5)A review of definition and diagnostic criteria of severe intractable asthma., Takahashi K, Hirano A□Okada C□Kimura G□Soda R , XIX World Congress of Asthma, 一般演題, Monte-Carlo, 2008, 11
- (6)成人喘息の立場から —臨床マーカー—気管支喘息の難治化機構とその対策, 谷本 安, 高橋 清□平野 淳□岡田千春□片岡幹男□谷本光音□, 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, シンポジウム, 東京, 2008, 11
- (7)気管支喘息:成人アレルギー疾患の自然経過, 高橋 清, 岡田千春□谷本 安□木村五郎□平野 淳□金廣有彦□宗田 良□谷本光音□, 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, シンポジウム, 東京, 2008, 11
- (8)全国小児におけるアレルギー疾患の有病率調査, 吉田幸一, 堀向健太□後町法子□大石 拓□渡辺博子□小嶋なみ子□明石真幸□高橋 清□小田嶋博□西村正治□足立雄一□谷口 正実□大矢幸弘□赤澤 晃□, 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 一般演題, 東京, 2008, 11

ワーキンググループ2

II-3-(2) ぜん息コントロールの評価方法の確立と自己管理の推進

1. Yanagisawa S, Sugiura H, Yokoyama T, Yamagata T, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. The possible role of hematopoietic cell kinase in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. CHEST 2009; 135: 94-101.
2. Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Minakata Y, Ichinose M. Molecular mechanism of additive effects of leukotriene modifier in asthmatic patients receiving steroid therapy. Allergol Int. 2009; 25: 89-96.
3. Takeda M, Ito W, Tanabe M, Ueki S, Kato H, Kihara J, Tanigai T, Chiba T, Yamaguchi K, Kayaba H, Imai Y, Okuyama K, Ohno I, Sasaki T, Chihara J. Phosphatidylinositol 3-kinase $\gamma$  deficient Mice Fail to Develop Allergic Airway Hyperresponsiveness, Inflammation, and Remodeling. J Allergy Clin Immunol 2009; in press.

4. Kobayashi N, Ito W, Yamada Y, Ueki S, Kayaba H, Nakamura H, Yodoi J, Chihara J. Thioredoxin reduces C-C chemokine-induced chemotaxis of human eosinophils. *Allergy* 2009; in press.
5. Ito W, Takeda M, Kayaba H, Ueki S, Sato K, Honda K, Kume M, Ishibashi K, Kobayashi N, Kagaya H, Fukui R, Watanabe E, Sakurada N, Tomita N, Chihara J. Clinical Evaluation after a Notification Policy of Linezolid Use: A Case Series of 22 Patients. *J Chemother* 2009; in press.
6. Ueki S, Kihara J, Kato H, Ito W, Takeda M, Kobayashi Y, Kayaba H, Chihara J Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) induces human eosinophil migration. *Allergy* 2009; in press.
7. Kamada Y, Kayaba H, Ito W, Ueki S, Kobayashi Y, Yamada Y, Saito N, Takahashi T, Oyamada H, Chihara J. EG2 expressed by eosinophils as a clinically useful indicator of asthma. *Allergy Asthma Proc* 2009; in press.
8. Sugiura H, Ichikawa T, Koarai A, Yanagisawa S, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Ichinose M. Activation of Toll-like Receptor 3 Augments Myofibroblasts Differentiation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009; in press
9. Matsunaga K, Kanda M, Hayata A, Yanagisawa S, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Minakata Y, Ichinose M: Peak Expiratory Flow Variability Adjusted by Forced Expiratory Volume in One Second is a Good Index for Airway Responsiveness in Asthmatics. *Intern Med* 47: 1107-1112, 2008
10. Sugiura H, Ichinose M: Oxidative and nitrative stress in bronchial asthma. *Antioxid Redox Signal* 10: 785-798, 2008
11. Sugiura H, Komaki Y, Koarai A, Ichinose M: Nitrative stress in refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 121: 355-360, 2008
12. Minakata Y, Sugiura H, Yamagata T, Yanagisawa S, Ichikawa T, Koarai A, Akamatsu K, Hirano H, Matsunaga K, Ichinose M: Prevalence of COPD in Primary Care Clinics: Correlation with Non-Respiratory Diseases. *Intern Med* 47: 77-82, 2008
13. Minakata Y, Iijima H, Takahashi T, Miura M, Ogawa H, Kimura K, Koga T, Kinoshita M, Tsuda T, Aizawa H, Ichinose M: Efficacy and Safety Formoterol in Japanese Patients with COPD. *Intern Med* 47: 217-223, 2008
14. Yamagata T, Hirano T, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M: Comparison of bronchodilatory properties of transdermal and inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonists. *Pulm Pharmacol Ther* 21: 160-165, 2008
15. Ichikawa T, Sugiura H, Koarai A, Yanagisawa S, Kanda M, Hayata A, Furukawa K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M: Peroxynitrite augments fibroblast-mediated tissue remodeling via myofibroblast differentiation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295: 800-808, 2008
16. Akamatsu K, Yamagata T, Kida Y, Tanaka H, Ueda H, Ichinose M: Poor Sensitivity of Symptoms in Early Detection of COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary*

Disease 5: 269-283, 2008

17. T.Kobayashi , Y.Takaku, A.Yokote, H. Miyazawa, T.Soma, K.Hagiwara, M.Kanazawa, and M. Nagata. Interferon- $\beta$  augments eosinophil adhesion inducing activity of endothelial cells. *Eur Respir J* 2008 ; 32 : 1540-1547
18. T. Soma, Y. Takaku, T. Kobayashi, K. Hagiwara, M. Kanazawa, K. Uematsu, M. Nagata. Inhibitory Effect of Budesonide Alone and in Combination with Formoterol on IL-5 and RANTES Production from Mononuclear Cells. *Int Arch Allergy Immunol*:22-27, 2008
19. Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, Wang X, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 2008; 102: 1452-1459.
20. Inoue K, Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Iwaki D, Fujita T, Kimura S, Munakata M. Plasma UGRP1 levels associate with promoter G-112A polymorphism and the severity of asthma. *Allergol Int.* 2008; 57: 1-20
21. Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T, Nagase H, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized Japanese cedar pollen extract. *Int Arch Allergy Immunol.* 146 Suppl 1:54-60. 2008
22. Kawakami A, Suzukawa M, Koketsu R, Komiya A, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Enhancement of basophil apoptosis by olopatadine and theophylline. *Allergy Asthma Proc.* 29(3):322-8. 2008
23. Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H, Nakashima M. Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP+sustained release theophylline in moderate asthma patients. *Respir Med.* 102(7):1055-64. 2008
24. Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol.* 181(9):5981-9. 2008
25. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest.* 88(11):1245-53. 2008
26. Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Fujita T, Munakata M. Mannose binding lectin gene polymorphisms and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 1334-1339
27. Saito J, Sato S, Hasunuma H, Ishimaru Y, Kanegae H, Kudo S, Munakata M. Off-line fractional exhaled nitric oxide measurement is useful to screen allergic airway inflammation in an adult population. *J Asthma.* 2007; 44: 805-810
28. Ueshima K, Minakata Y, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Yamagata T, Ichinose M. The Influence of Free 3-Nitrotyrosine and Saliva on the Quantitative Analysis of Protein-Bound 3-Nitrotyrosine in Sputum. *Analytical Chemistry Insights.* 2007; 1: 1-7
29. Ichikawa T, Matsunaga K, Minakata Y, Yanagisawa S, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano

- T, Nakanishi M, Sugiura H, Yamagata T, Ichinose M. Possible impact of salivary contamination on cytokine analysis in exhaled breath condensate. *Analytical Chemistry Insights*. 2007; 2: 85-92,
30. Kobayashi T, Takaku Y, Kikuchi I, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophils Do Not Enhance the Trans-Basement Membrane Migration of Neutrophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143: 38-43
  31. Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Takaku Y, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Theophylline Attenuates the Neutrophil-Dependent Augmentation of Eosinophil Trans-Basement Membrane Migration. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 143:44-49
  32. Ichinose M. Advances in Pharmacotherapy for COPD. *Intern Med*. 2007; 46: 81-84
  33. Yamagata T, Sugiura H, Yokoyama T, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Yamagata Y, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Overexpression of CD-11b and CXCR1 on Circulating Neutrophils: Its Possible Role in COPD. *Chest*. 2007; 132: 890-899
  34. Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, Komaki Y, Akita T, Matsumoto T, Nakanishi A, Ogawa H, Hattori T, Ichinose M. Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007; 20: 596-605
  35. Akamatsu K, Yamagata T, Takahashi T, Miura K, Maeda S, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, Ueshima K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal  $\beta_2$ -agonist. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007; 20: 701-707
  36. Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Yamagata T, Minakata Y, Ichinose M. Airway cytokine expression measured by means protein array in exhaled breath condensate: Correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 84-90
  37. Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Yamagata T, Minakata Y, Ichinose M. Two Cases of Asthma in Handicapped Elderly Persons in Which Assisted Inhalation Therapy Was Effective. *Allergol Int*. 2006; 55: 347-351
  38. Matsunaga K, Yamagata T, Minakata Y, Ichinose M. Importance of assistance by caregivers for inhaled corticosteroid therapy in elderly patients with asthma. *J Am Geriatric Soc*. 2006; 54: 1626-1627
  39. Munakata M, Harada Y, Nagabuchi A, Matsushita H, Koga N, Ohsaki M, Imagawa K, Shiratsuchi T. Molecular-based haplotype analysis of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene (ADRB2) in Japanese asthmatic and non-asthmatic subjects. *Allergol Int*. 2006; 55: 191-198
  40. Munakata M. Airway remodeling and airway smooth muscle in asthma. *Allergol Int*. 2006; 55: 235-243
  41. Wang X, Saito J, Ishida T, Munakata M. Polymorphism of egfr Intron1 is associated with susceptibility and severity of asthma. *J Asthma*. 2006; 43: 711-715

42. Yamagata T, Ichinose M. Agents against cytokine synthesis or receptors. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533: 289-301
43. Hirano T, Yamagata T, Gohda M, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, Ueshima K, Akamatsu K, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichikawa M. Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax.* 2006; 61: 761-766
44. Nara M, Sano K, Ogawa H, Tamada T, Nagaoka M, Okada K, Watanabe M, Moriya T, Miki H, Nakata K, Ichinose M, Hattori T. Serum Antibody Against Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor and KL-6 in Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006; 208: 349-354
45. Otsuka Y, Wang X, Saito J, Ishida T, Munakata M. Genetic linkage analysis of pulmonary fibrotic response to silica in mice. *Eur Respir J.* 2006; 28: 1013-1019
46. Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Hagiwara K, Sakamoto Y, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophil Trans-Basement Membrane Migration Induced by Interleukin-8 and Neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006; 34: 760-765

### 3 年間のまとめ

気管支喘息の病態に関する研究の進歩により、その治療の標的も気道狭窄から気道炎症へと拡大され、吸入ステロイド薬を中心とした長期管理が主体となっている。しかし喘息の長期管理の実行は必ずしも容易ではなく、喘息コントロールを客観的に評価する良い指標がないことは、患者の自己管理を一層困難なものにしている。そこで本研究班では、2つのワーキンググループ(WG)を編成し、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を遂行した。WG1では、ガイドラインに沿った長期管理が実行されるようにするための保健指導を確立し、適切な長期管理の普及を目指した。そして、WG2では、喘息コントロールを客観的に評価できる指標を明らかにすることを目的にした。

初年度の研究では、患者指導のための「ぜん息テキスト」を用いた患者指導の評価を行なった。WG1では、指導前の期間に患者の背景因子についての調査をおこない、喘息日誌とピークフロー測定とを導入した。WG2では、喀痰中好酸球検査、呼気NO測定、呼気凝縮液分析のデータで小規模ながら検討し、これらの気道炎症の指標と喘息重症度、症状スコア、呼吸機能との関連を認めた。

次年度の研究では、初年度の患者指導を継続し症例数を増やし検討した。WG1による背景因子の検討では、血清総IgE値は男性が高く、HD陽性者やアレルギー性鼻炎・花粉症、食物アレルギーは女性に多く、50～60歳代に多かった。有喫煙歴者は39.5%で男性に多く、そのうちcurrent smokerは27.5%を占め、男女半々であった。救急・定期外受診患者は、小児発症型ぜん息に多く、中等症持続型・重症持続型ぜん息患者に多かった。保健指導後のACTスコアは長期間改善が維持され、特に発症後1年未満群、20点未満の不良群、若年成人で改善が顕著であり、70歳以降では悪かった。保健指導後のQOLは、罹病期間、重症度、アドヒアランスに関係なく12ヵ月後まで有意に改善が維持された。QOLが不変・悪化群は、男性の中高齢者で、罹病期間が長い患者であった。WG-2の解析では、呼気NO濃度の水準は喘息重症度や症状スコアと関連し、保健指導による呼気NO濃度の改善は、喘息症状および気流制限の改善程度と有意な相関を示した。一方、喀痰中好酸球数、呼気凝縮液RANTES濃度、呼気温度は指導により改善したが、症状やQOLの変化との有意な相関は認められなかった。また、呼気NO濃度と呼気凝縮液IL-1ra濃度との相関を認め、呼気凝縮液の炎症物質の検討が炎症の指標として有用であることを示唆する成果も得られた。さらに、呼気NO濃度を指標にしたぜん息治療のステップアップにより、気道炎症とぜん息症状が改善することが示され、臨床的な意義が明らかとなった。

最終年度の研究では、WG1の成果として、患者指導のための「ぜん息テキスト」の改訂版を作成した。これまでの教本の内容に新しい薬剤を追加し、かつ最終年度に得られた結論である「こんな患者は要注意」という項目と「こんな患者には指導の効果が期待できる」という項目を新たに加え、患者教育を特に必要とする患者背景を明確にした。WG2では、誘発喀痰検査、呼気NO濃度測定、呼気凝縮液検査、呼気温度測定、尿中バイオピリン値測定で得られたデータから、喘息コントロールを客観的に評価する指標として有用性の高い項目の選定を試みた。呼気NO濃度は喘息患者の重症度、症状スコア、呼吸機能(閉塞性障害・気道過敏性)と有意に相関した。さらに患者指導や治療の強化による呼気NO濃度の改善は、症状および呼吸機能の改善と有意な相関を示した。また、呼気凝縮液中のIL-1raとIL-1 $\beta$ は呼気NO濃度と関連し、ステロイド治療前後で尿中バイオピリン値が有意に低下するなど、気道炎症の指標としての有用性を示す成果も得ら

れた。さらに重症喘息患者から採取した誘発喀痰中において、IL-8は軽症患者に比べ有意に増加しており、逆にEotaxinは有意に減少していた。

成人ぜん息の長期管理を成功させる為には、1) 保健指導を繰り返すこと、2) 治療継続の阻害要因（喫煙、救急外来や定期外受診が多いぜん息管理の不良な小児発症型で中等症・重症患者、かかりつけ医を持たないなど）の有無を明らかにすること、3) 阻害因子のある患者では重点的な指導が必要であることなどの認識が必要である。そして今後さらに、勤労者に対する治療継続が可能な診療体制を整備し、ぜん息を理解し自己評価するための患者教育の機会を提供すべきである。また、呼気NO濃度測定などの気道炎症評価法が新たな喘息管理の指標として確立されれば、患者も医師も喘息コントロール状態を客観的に評価することが可能となり、喘息への理解の深まり、服薬アドヒアランスの改善、喘息増悪の早期検出と早期対応、などに結び付くことが期待される。その結果、喘息患者のQOL向上に寄与するだけでなく、喘息死の減少や効果的な喘息治療の推進による社会的損失の防止に貢献できるものと考えられた。