

(2) 気管支ぜん息・COPD 患者の健康回復に関する調査研究

③吸入アレルゲン回避のための室内環境整備の手法と予防効果

吸入アレルゲン回避のための室内環境整備の手法と予防効果

研究代表者：福 富 友 馬

【調査研究の概要・目的】

気管支ぜん息患者の大半はアトピー型喘息であり、その発症、症状増悪に環境アレルゲンが強く関与している。大気汚染等の環境因子とアレルゲン暴露とが、互いに相乗的に気管支ぜん息の増悪に寄与していることはこれまでの研究で明らかになっている。したがって、環境アレルゲン回避は気管支ぜん息の長期管理において最も重要な要素の中の一つである。室内アレルゲン対策方法において、特にダニやペットに関しては科学的エビデンスはすでに確立しているが、以下の①から④は現在ではまだ不十分と考えられる。本研究班では、以下の①-④を目的とする。

① 患者ごとの原因アレルゲンの同定方法に関する指針の作成

気管支ぜん息の原因アレルゲンは多岐にわたり、特にアレルギー非専門医にとって、個々の患者における原因アレルゲンの同定は容易なことではない。さらに、検査可能なアレルゲン種は多岐にわたるものの、どの項目を選択して検査を行うかは外来担当医の裁量にまかせられており、本邦においてその同定方法に関する指針はない。本研究班では、気管支ぜん息・アレルギー性鼻炎の実地臨床において、効率よく、さらに見落としなく、原因アレルゲンを同定するためのスクリーニングアレルゲン項目を記した“スクリーニングパネル”の作成を目的とする。

② 屋内アレルゲン研究におけるエビデンスの確認とまとめの執筆と普及啓発活動

各患者における原因アレルゲン同定後のそのアレルゲン回避法に関して、ダニやペットに関しては科学的エビデンスが確立されているが、本邦にその知見をまとめた最新の解説書がなく、実地臨床で利用しやすい手引きもない。また、このようなアレルゲン回避に関して、アレルギー非専門医や患者に対してよりわかりやすく普及啓発活動を行うことは患者 QOL の向上のために極めて重要であると思われる。本研究班では、a) 各種アレルゲンに関してその特徴や回避法に関する科学的エビデンスをまとめた解説書、b) 一般医師向けの回避法に関する手引き、c) 患者向けのアレルゲン回避法に関する手引き、の作成を目的とする。

③ 真菌アレルゲンの室内汚染状況の調査とアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の早期診断や増悪抑制の方法検索

真菌アレルゲンへの室内暴露の実態、さらにアレルゲン回避策を明らかにする。また、真菌アレルギーの中で最も重要な病態である ABPA の早期診断や長期管理の指標になるエビデンスを創出することを目的とする。

④ 新規重要アレルゲンである昆虫抗原の室内汚染状況とその臨床的意義

室内環境における昆虫アレルゲンの汚染状況の実態、特にチャタテムシ抗原 Lip b 1 の汚染の実態、その回避方法について明らかにすることを目的とする。

1 研究従事者（○印は研究リーダー）

（研究代表者）

○福富 友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室長

（分担研究者）

谷口 正実 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 病態総合研究部長

乾 隆 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 応用生命科学専攻 生命機能化学分野 生体高分子機能学研究室 教授

石橋 宰 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 応用生命科学専攻 生命機能化学分野 生体高分子機能学研究室 准教授

鎌田 洋一 岩手大学農学部共同獣医学科 獣医公衆衛生学研究室 教授

川上 裕司 株式会社エフシー総合研究所 暮らしの科学部 環境科学研究室長

齋藤 明美 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室

阪口 雅弘 麻布大学獣医学部獣医学科微生物学第1研究室 教授

白井 秀治 東京環境アレルギー研究所

高鳥 浩介 NPO 法人カビ相談センター 理事長

関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 医師

谷 本英則 国立病院機構相模原病院 医師

三井 千尋 国立病院機構相模原病院 医師

西岡 謙二 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 特別研究員

安枝 浩 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 特別研究員

2 平成 25 年度の研究目的

① 患者ごとの原因アレルゲンを的確に同定するための指針の作成

原因アレルゲンを同定するための、スクリーニングアレルゲン項目を記した“スクリーニングパネル”を作成する。H25 年度はスクリーニングパネルの各アレルゲンに関して、感作率の地域差の有無について検討する。

② 屋内アレルゲン研究におけるエビデンスの確認とまとめの執筆と普及啓発活動

a) 専門医向けの解説書：1998 年に発行された旧公健協会研究による「“気管支ぜんそくに関わる家庭内吸入アレルゲン、現在の知見とその対策” 小屋、永倉編集」の改訂版を意識した、「現在における家庭内吸入アレルゲンの新知見と対策（仮題）」を、基礎的、臨床的なエビデンスに基づき記述し 1 冊の本へまとめ、専門医向けの解説書とする。

b) 一般医向けの手引き：上記専門医向けの内容を一般医向けに臨床に必要な点に絞って、各アレルゲンごとにわかりやすくエッセンスをまとめる。

c) 患者向けの手引き：まず患者自身がどのアレルゲンに陽性であるかを自己チェックできるものとし、その内容では各アレルゲンの説明とそれに対する具体的対策を一般にも理解しやすいように一冊の本にまとめるように進める。以前に作成された機構のパンフレットも十分参考にする。

③ 真菌アレルゲンの室内汚染状況の調査と ABPA の早期診断や増悪抑制の方法検索

H25 年度はアレルゲンコンポーネントを利用した ABPA の新規診断手法に関して検討する。

④ 新規重要アレルゲンである昆虫抗原の室内汚染状況とその臨床的意義

a) 室内汚染状況調査

室内環境における昆虫、その他節足動物の分布状況を明らかにする。

b) 成人喘息患者における昆虫アレルゲン感作率を調査する。

c) Lip b 1 抗体作成

ヒラタチャタテの新規アレルゲン Lip b 1 に対するポリクローナル抗体を作成し、室内アレルゲンの汚染状況の実態を明らかにする。

3 平成 25 年度の研究対象及び方法

① 患者ごとの原因アレルゲンを的確に診断するための指針の作成

H25 年度研究として、パネルアレルゲンの感作率の地域差について検討した。H24 年度研究で作成した「気道アレルギー原因アレルゲンスクリーニングパネル (素案)」を全国の医療機関の実地で利用するにあたり、感作状況に地域差があるかどうか検討しておく必要がある。パネルの各アレルゲンに関して、感作率の地域差を検討するために、大手臨床検査会社 3 社対して、過去 10 年間 (2002 年から 2011 年) に全国の医療機関から臨床的な目的で受注した血液抗原特異的 IgE 抗体価検査 (ImmunoCAP 法) の結果の提供を依頼した。アレルゲンパネルの各アレルゲンに関して、感作率の地域差の有無について検討した。

3 社の 10 年間のデータを合算し、県別のアレルゲン陽性率を算出した。受注データの概ね 2 分の 1 には、依頼元診療科が明記されていた。今回の解析では依頼元診療科別に分けて解析した。皮膚科に関してはデータ数が少なく、解析から除外した。内科と耳鼻咽喉科データはまとめ、「内科+耳鼻咽喉科」と「小児科」の 2 つの群で別個に地域差を検討した (図 1-1)。

② 屋内アレルゲン研究におけるエビデンスの確認とまとめの執筆

以下の a)-c) を執筆した。

a) 専門医向けの解説書、b) 一般医向けの手引き、c) 患者向けの手引き

③ 真菌アレルゲンの室内汚染状況の調査と ABPA の早期診断や増悪抑制の方法検索

H25 年度はアレルゲンコンポーネントを利用した ABPA の新規診断手法に関して検討した。ABPA 患者 (40 例) と、*Aspergillus fumigatus* (Af) に感作された通常の喘息患者でアトピー性皮膚炎の合併の無いもの (99 例)、Af に感作された通常の喘息患者でアトピー性皮膚炎の合併を認めるもの (38 例)、Af に感作されたアトピー性皮膚炎患者で喘息の合併が無いもの (34 例) の血清を利用し、Af 由来の各種アレルゲンコンポーネントに対する特異的 IgE 抗体価 (ImmunoCAP) を測定し、その ABPA の診断能を評価した (図 3-1)。

④ 新規重要アレルゲンである昆虫抗原の室内汚染状況とその臨床的意義

a) 室内汚染実態調査

平成 25 年度の検討内容として、生活環境の鱗翅目昆虫 (ガ・チョウなど) の汚染実態調査を行った。平成 25 年 (2013 年) 7 月 3 日 (水) ~10 月 15 日 (火) に一都三県計 10 軒の住宅 (リビング・ベランダ・室外) にてノシメマダラメイガのフェロモントラップを設置し、発生状況を調査した。

b) 成人喘息患者における昆虫アレルゲン感作率調査

相模原病院アレルギー科の外来のアトピー型喘息患者 185 例に関して、各種昆虫に対する感作率を皮膚テスト、血液特異的 IgE 抗体価検査にて検討した。

c) ヒラタチャタテの cDNA ライブラリー作成と Lip b 1 の塩基配列決定

ヒラタチャタテアレルゲン Lip b 1 のリコンビナントタンパク作製のために、まず本タンパク質をコードする cDNA の同定を試みた。ヒラタチャタテ虫体より poly(A)+RNA を精製し、ヒラタチャタテの cDNA ライブラリーを作製した後、イルミナ社シークエンサーを用いて大量塩基配列決定 (RNA-seq) を行った。得られた塩基配列情報に基づき構築した cDNA 配列から、すでに同定している Lip b 1 の部分アミノ酸配列 (Fukutomi et al. IAAI 2012) をコードする open reading frame (ORF) を含むものを検索し、Lip b 1 の cDNA を同定した。

4 平成 25 年度の研究成果

① 患者ごとの原因アレルゲンを的確に同定するための指針の作成

表 1-1, 1-2 に内科耳鼻咽喉科、小児科それぞれにおける受注件数と陽性率の中央値とばらつきを示した。Robust CV (ロバストな変動係数) は、陽性率の県間のばらつきの程度を示している。この値が大きいほど、陽性率の地域差が大きいということになる。ダニやペットに関しては地域差は少なかったが、花粉や真菌に関してはその陽性率に大きな地域差があった。図 1-2、1-3 に個々のアレルゲン陽性率の地域差を図示した。

内科耳鼻咽喉科での 16 項目の吸入性アレルゲンの陽性率を指標にして、44 の都道府県 (サンプル数の少ない 6 県は合成して 3 県にまとめた) をクラスター解析により 9 つの地域に分類した (図 1-4、図 1-5)。9 つの地域の各アレルゲンの陽性率を表 1-3 に示す。北海道と沖縄に関しては、明らかに他の地域とは陽性率が異なることが示された。また、その他の地域でも明らかに花粉感作率の高い地域、真菌感作率の高い地域が存在することが明らかになった。以上の地域差に関する知見を踏まえ、最終的に本研究班としての推奨スクリーニングパネルを表 1-4 のようにまとめた。スクリーニングパネル 11 項目としては、全国統一としたが、各地域で特に重要な必須項目 (5-6 項目) に関しては明らかな地域差が認められたため、北海道と沖縄では別に定めた。

② 屋内アレルゲン研究におけるエビデンスの確認とまとめの執筆

下記 a)-c) の執筆グループを組織し (表 2-1)、執筆した。

a) 専門医向けの解説書、b) 一般医向けの手引き、c) 患者向けの手引き

③ 真菌アレルゲンの室内汚染状況の調査と ABPA の早期診断や増悪抑制の方法検索

検討したアレルゲンコンポーネントの種類と文献上の知見を表 3-1 にまとめた。Asp f 1/2/3 に対する IgE 抗体価が ABPA 群では顕著に高かった (図 3-2)。Receiver operating characteristics (ROC) 解析 (図 3-3 左) では Asp f 1/2 による AUC (Area under the curve) が 0.86 と高く Asp f 1 と Asp f 2 に対する IgE 抗体価の和による AUC は 0.90 とさらに高値であった。感度特異度解析 (図 3-3 右) では、Asp f 1 と Asp f 2 どちらかが 0.7 Ua/mL 以上という基準で感度 80%、特異度 93% となり、両者の組み合わせが非常に効率の良い診断手法であることが明らかになった。

以上の結果から、ABPA の診断には Asp f 1-IgE と Asp f 2-IgE を組み合わせが有用であることが明らかになった。この知見を踏まえて Af コンポーネントによる血清診断のフローチャートを作成した (図 3-4)。

④ 新規重要アレルゲンである昆虫抗原の室内汚染状況とその臨床的意義

a) 室内汚染状況調査

図 4-1 のように 7 月から 9 月までノシメマダラメイガは多く捕集されたが、8 月にピークを迎

えていた。屋内よりもベランダの捕集数のほうが多かった。地域別では上尾市B宅が著明に捕集数が多かった。この宅は屋内からも多数捕集されており（図4-2）、これはこの宅が米屋であることと関係していることが疑われた。

b) 成人喘息患者における昆虫アレルギー感作率調査

相模原病院アレルギー科の外来のアトピー型喘息患者185例に関して、各種昆虫に対する感作率を皮膚テスト、血液特異的IgE抗体価検査にて検討した。ヒラタチャタテに関しては、皮内テスト陽性率で40%（図4-3）、血液特異的IgE抗体価検査陽性率では22%（図4-4）となり、高い陽性率を示すことが明らかになった。

c) ヒラタチャタテのcDNAライブラリー作成とLip b 1の塩基配列決定

次世代シーケンス解析により得られたcDNA配列に基づいてプライマーを設計し、逆転写PCRによりLip b 1のORFを含む領域を増幅した。得られたPCR産物をクローニングし塩基配列を決定した結果、本cDNAは推定254アミノ酸から成るタンパク質をコードすることが示された。このタンパク質について、blastpを用いて相同性検索を行ったところ、唯一コロモジラミ由来のhypothetical proteinのみとともに22%の類似性でhitした。これより、Lip b 1が新規のタンパク質であることが明らかとなった。現在、Lip b 1の機能についても検討を進めているが、バイオインフォマティクス解析の結果、何らかの膜貫通蛋白である可能性が示唆されている。

5 研究の総括

(1) 各年度の目標（計画）

【平成24年度】

① 患者ごとの原因アレルギーの同定方法に関する指針

a) 原因アレルギーを同定するための「スクリーニングパネル」の作成

文献的な検索から本邦で重要な吸入アレルギーをリストアップし、そのアレルギーの感作頻度と、他のアレルギーとの交差反応性を勘案し、「気道アレルギー原因アレルギースクリーニングパネル（素案）」を作成した。

② 原因アレルギーの回避法の普及啓発活動

以下a)-c)の執筆グループの編成と執筆

a) 専門医向けの解説書：1998年に発行された旧公健協会研究による「“気管支ぜんそくに関わる家庭内吸入アレルギー、現在の知見とその対策” 小屋、永倉編集」の改訂版を意識した、「アレルギー性疾患に関わる吸入性アレルギー：最新の知見とその対策2014 update（仮題）」を、基礎的、臨床的なエビデンスに基づき記述し一冊の本へまとめ、専門医向けの解説書を分担執筆した。

b) 一般医向けの手引き：上記専門医向けの内容を一般医向けに臨床に必要な点に絞って、各アレルギーごとにわかりやすくエッセンスをまとめる。

c) 患者向けの手引き：まず患者自身がどのアレルギーに陽性であるかを自己チェックできるものとし、その内容では各アレルギーの説明とそれに対する具体的対策を一般にも理解しやすいように一冊の本にまとめる。以前に作成された機構のパンフレットも十分参考にする。

③ 真菌に関するアレルギー対策、さらにアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）の早期診断や長期管理の指標

a) 真菌アレルギーの室内汚染状況の調査

関東地方の 20 件の家屋の環境調査（各家屋，居間、寝室に対してそれぞれ夏秋の 2 回；計 80 部屋）を行い、室内気、室内塵中の各種真菌汚染状況を調査した。

④ 昆虫アレルギーに関する知見。実際の日本の室内環境中の昆虫種や抗原量、またその対策

a) 昆虫抗原の室内汚染実態調査

関東地方の 20 件の家屋の環境調査（各家屋，居間、寝室に対してそれぞれ夏秋の 2 回；計 80 部屋）を行い、室内塵中に検出される昆虫の全数調査を行った。

【平成 25 年度】

① 患者ごとの原因アレルギーの同定方法に関する指針

H25 年度研究として、パネルアレルギーの感作率の地域差について検討した。H24 年度研究で作成した「気道アレルギー原因アレルゲンスクリーニングパネル（素案）」を全国の医療機関の実地で利用するにあたり、感作状況に地域差があるかどうか検討しておく必要がある。パネルの各アレルギーに関して、感作率の地域差を検討するために、大手臨床検査会社 3 社対して、過去 10 年間（2002 年から 2011 年）に全国の医療機関から臨床的な目的で受注した血液抗原特異的 IgE 抗体価検査（ImmunoCAP 法）の結果の提供を依頼した。アレルギーパネルの各アレルギーに関して、感作率の地域差の有無について検討した。

② 原因アレルギーの回避法の普及啓発活動

下記 a) -c) の執筆を行った。

a) 専門医向けの解説書、b) 一般医向けの手引き、c) 患者向けの手引き

③ 真菌に関するアレルギー対策、さらにアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）の早期診断や長期管理の指標

H25 年度はアレルギーコンポーネントを利用した ABPA の新規診断手法に関して検討した。ABPA 患者（40 例）と、*Aspergillus fumigatus* (Af) に感作された通常の喘息患者でアトピー性皮膚炎の合併の無いもの（99 例）、Af に感作された通常の喘息患者でアトピー性皮膚炎の合併を認めるもの（38 例）、Af に感作されたアトピー性皮膚炎患者で喘息の合併が無いもの（34 例）の血清を利用し、Af 由来の各種アレルギーコンポーネントに対する特異的 IgE 抗体価（ImmunoCAP）を測定し、その ABPA の診断能を評価した。

④ 新規重要アレルギーである昆虫抗原の室内汚染状況とその臨床的意義

a) 室内汚染実態調査

H25 年には、本邦の最も重要な環境鱗翅目であるノシメマダラメイガに関して、汚染実態調査を行った

b) 成人喘息患者における昆虫アレルギー感作率調査

相模原病院アレルギー科の外来のアトピー型喘息患者 185 例に関して、各種昆虫に対する感作率を皮膚テスト、血液特異的 IgE 抗体価検査にて検討した。

c) ヒラタチャタテの cDNA ライブラリー作成と Lip b 1 の塩基配列決定

ヒラタチャタテアレルギー Lip b 1 のリコンビナントタンパク作製のために、まず本タンパク質をコードする cDNA の同定を試みた。ヒラタチャタテ虫体より poly(A)+RNA を精製し、ヒラタチャタテの cDNA ライブラリーを作製した後、イルミナ社シークエンサーを用いて大量塩基配列決定（RNA-seq）を行った。得られた塩基配列情報に基づき構築した cDNA 配列から、すでに同定している Lip b 1 の部分アミノ酸配列（引用文献 1）をコードする open reading frame (ORF) を含む

ものを検索し、Lip b 1 の cDNA を同定した。

(2) 研究成果

【平成 24 年度】

① 患者ごとの原因アレルゲンの同定方法に関する指針

a) 原因アレルゲンを同定するための「スクリーニングパネル」の作成。

文献的な検索から本邦で重要な吸入アレルゲンをリストアップし、そのアレルゲンの感作頻度と、他のアレルゲンとの交差反応性を勘案し、「気道アレルギー原因アレルゲンスクリーニングパネル（素案）」を作成した。

② 原因アレルゲンの回避法の普及啓発活動

下記 a) -c) の執筆グループの編成と執筆を行った。

a) 専門医向けの解説書、b) 一般医向けの手引き、c) 患者向けの手引き

③ 真菌に関するアレルゲン対策、さらにアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）の早期診断や長期管理の指標

室内浮遊真菌としては *Cladosporium* 属や *Penicillium* 属の検出頻度が高く、*Aspergillus* 属、特に *A. section restricti* の検出率もかなり高い結果となった。室内浮遊真菌の分離培養コロニー数の検討では、*Aspergillus* 属の *A. section restricti* に属する *A. conicus* の分離コロニー数が最も高かった。

④ 昆虫アレルゲンに関する知見。実際の日本の室内環境中の昆虫種や抗原量、またその対策

a) 昆虫抗原の室内汚染実態調査

チャタテムシは 99% の室内塵で検出され、この昆虫が、室内環境で一般的な昆虫であることが明らかになった。

【平成 25 年度】

① 患者ごとの原因アレルゲンの同定方法に関する指針

アレルゲン感作率の地域差が明らかになった。明らかに花粉感作率の高い地域、真菌感作率の高い地域が存在することが明らかになった。最終的に本研究班としての推奨スクリーニングパネル 11 項目に関しては、全国統一としたが、各地域で特に重要な必須項目（5-6 項目）に関しては明らかな地域差が認められたため、北海道と沖縄では別に定めた。

② 原因アレルゲンの回避法の普及啓発活動

下記 a) -c) を執筆した。

a) 専門医向けの解説書、b) 一般医向けの手引き、c) 患者向けの手引き

③ 真菌に関するアレルゲン対策、さらにアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）の早期診断や長期管理の指標

ABPA 群では Asp f 1/2/3 に対する陽性率が有意に高く、Asp f 4/6 に関しては AD 合併群と比較すると有意差を認めていない。IgE 抗体価を見ても Asp f 1/2/3 に対する IgE 抗体価が ABPA 群では顕著に高かった。Receiver operating characteristics (ROC) 解析では Asp f 1/2 による AUC (Area under the curve) が 0.86 と高く Asp f 1 と Asp f 2 に対する IgE 抗体価の和による AUC は 0.90 とさらに高値であった。感度特異度解析では、Asp f 1 と Asp f 2 どちらかが 0.7 Ua/mL 以上という基準で感度 80%、特異度 93% となり、両者の組み合わせが非常に効率の良い診断手法である

ことが明らかになった。この知見を踏まえて Af コンポーネントによる血清診断のフローチャートを作成した。

④ 新規重要アレルゲンである昆虫抗原の室内汚染状況とその臨床的意義

a) 室内汚染実態調査

7月から9月までノシメマダラメイガは多く捕集されたが、特に8月にピークを迎えていた。屋内よりもベランダの捕集数のほうが多かった。

b) 成人喘息患者における昆虫アレルゲン感作率調査

ヒラタチャタテに関しては、皮内テスト陽性率で40%、血液特異的 IgE 抗体価検査陽性率では22%となり、高い陽性率を示すことが明らかになった。

c) ヒラタチャタテの cDNA ライブラリー作成と Lip b 1 の塩基配列決定

次世代シーケンス解析により得られた cDNA 配列に基づいてプライマーを設計し、逆転写 PCR により Lip b 1 の ORF を含む領域を増幅した。得られた PCR 産物をクローニングし塩基配列を決定した結果、本 cDNA は推定 254 アミノ酸から成るタンパク質をコードすることが示された。さらに、すでに報告している Lip b 1 の 2ヶ所の部分アミノ酸配列（それぞれ 12 アミノ酸から構成）と完全一致する配列を含むタンパク質をコードすることが明らかとなった。blastp を用いて相同性検索を行ったところ、唯一コロモジラミ由来の hypothetical protein のみにともに 22% の類似性で hit した。これより、Lip b 1 が新規のタンパク質であることが明らかとなった。現在、Lip b 1 の機能についても検討を進めているが、バイオインフォマティクス解析の結果、何らかの膜貫通蛋白である可能性が示唆されている

6 期待される活用の方向性

本邦一般人口の2から3人に一人が、喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患を有しているとされており、多くのアレルギー疾患患者はアレルギーを専門としない一般内科、小児科で診療を受けている実態がある。患者側のニーズとしては、自らの症状のコントロールのために症状増悪の原因となるアレルゲンの種類とその対策法に関する知識を得たいと考えているが、アレルギーを専門としない医師にとって、アレルゲンに関する知識を入手することは必ずしも容易ではなかった。本研究班では、全国の実地臨床での、より均質化され、かつ、より質の高いアレルギー診療に寄与する「気道アレルギー原因アレルゲンスクリーニングパネル」を作成した。外来を受診した喘息、アレルギー性鼻炎患者にまずこのパネル項目のアレルゲンの検査を実施することによって、簡便にかつ十分なアレルギー評価が可能になる。さらに、本研究班では、パネルアレルゲンの感作率の地域差も明らかにした。この知見は、全国の実地の医師がどの検査項目を優先して評価すべきかの判断に有用である。このようなパネル項目を普及啓発することによって、間接的に患者の治療満足度と疾患コントロールが改善されることが期待できる。

さらに本研究班では、アレルゲン対策方法に関して普及啓発するために、吸入性アレルゲンに関する医師向け、患者向けの解説書と手引きを作成した。本研究班で推奨する「スクリーニングパネル」によるシステマティックな原因アレルゲン同定に基づき、本研究班で作成された解説書、冊子を利用して患者へのアレルゲン回避指導を行うことにより、より効果的なアレルゲン回避が可能になり、患者 QOL の向上に寄与することが期待できる。

真菌と昆虫アレルゲンに関しては、室内環境の汚染実態調査により *Aspergillus Section restricti* の属する好乾性真菌とチャタテムシが室内環境で優位な種であることが示された。こ

の知見は、真菌・昆虫アレルゲン回避策でとくにどの種のアレルゲンに注目し対策を行うべきかを考える上で、重要な基礎情報となる。

真菌アレルギーは、真菌アレルゲン同士の交差抗原性のために、各患者で特にどの真菌が臨床症状に関与しているかわかりにくく、それが患者指導を困難にしている。この問題を解決する手段の一つとして、アレルゲンコンポーネントを用いたアレルギー診断の重要性が近年強調されている。本研究班では、真菌アレルギーの中で最も重要な臨床亜型である ABPA に関して、アレルゲンコンポーネント解析を行い、より正確な診断ができることが示された。この知見は ABPA の早期発見と早期治療介入に寄与し、患者の QOL の向上に寄与する。今後はさらに ABPA の症例数を増やして検討し、研究知見の妥当性を担保する必要がある。また、生活環境中に最も多いことが確認された *Aspergillus Section restricti* の抗原解析も同時に重要となる。

昆虫アレルゲンとして重要なヒラタチャタテのアレルゲンの Lip b 1 に関しては遺伝子工学的な手法によりその全アミノ酸配列が明らかになった。またヒラタチャタテの cDNA ライブラリーを得たことにより今後の研究の飛躍的な発展が期待できる。さらに、チャタテムシは喘息患者の 20-40% がアレルギーを有している極めて一般的な普遍性の高いアレルゲンであることも示された。これらの知見は、昆虫アレルギーの正確な診断ののちのアレルゲン回避策のための重要な基礎情報となる。今後は、これらの知見を患者教育に生かすための知見を集積する必要がある。

引用文献

1) Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Allergenicity and Cross-Reactivity of Booklice (*Liposcelis bostrichophila*): A Common Household Insect Pest in Japan. : Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(4):339-348.

【学会発表・論文】

論文

Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Minoguchi K, Nakajima H, Akiyama K. Oral Mite Anaphylaxis Caused by Mite-Contaminated Okonomiyaki/Pancake-Mix in Japan: 8 Case Reports and a Review of 28 Reported Cases. Allergol Int. in press

Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K. Age-Specific Characteristics of Inpatients with Severe Asthma Exacerbation. Allergol Int. 2013 Jun 25.

Nakazawa T, Khan AF, Yasueda H, Saito A, Fukutomi Y, Takai T, Zaman K, Yunus M, Takeuchi H, Iwata T, Akiyama K. Immunization of rabbits with nematode *Ascaris lumbricoides* antigens induces antibodies cross-reactive to house dust mite *Dermatophagoides farinae* antigens. Biosci Biotechnol Biochem. 2013;77(1):145-50.

秋山 一男 福富友馬 ハウスダストの構成アレルゲン アレルギー・免疫 20 (3), p86-93, 2013

Mitsui C, Taniguchi M, Fukutomi Y, Saito A, Kawakami Y, Mori A, Akiyama K. Non Occupational Chronic Hypersensitivity Pneumonitis due to *Aspergillus fumigatus* on Leaky Walls. *Allergol Int.* 2012 Sep;61(3):501-2.

Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Allergenicity and Cross-Reactivity of Booklice (*Liposcelis bostrichophila*): A Common Household Insect Pest in Japan.: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(4):339-348.

福富友馬 秋山一男. ブナ目(カバノキ科・ブナ科)花粉症 -スギに隠れた花粉症-: *Pharma Media* 2012 30(2); 83-87

福富友馬. ハチおよびその他の昆虫アレルギー アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン p121-124 2012 2012/4/11 (総合医学社 東京)

学会発表

福富友馬. 環境中の吸入性昆虫アレルゲン 第4回 横浜環境アレルギー研究会 2013.3.6 横浜 (講演)

福富友馬. 吸入性アレルゲン:最近の話題 第44回 日本・職業環境アレルギー学会 総会 2013/7/6 相模原 (講演)

福富友馬. 成人の吸入性アレルギー・食物アレルギーにおけるアレルゲンコンポーネント解析 第63回 日本アレルギー学会秋季学術大会 2013.11.29 東京 (シンポジウム)

福富友馬. 室内環境のカビ・ダニ・花粉・その他の生物由来アレルゲンとその対応 第57回 生活と環境全国大会 公開講座 2013/11/1 高松 (講演)

福富友馬. 室内環境アレルゲン 平成25年度専門研修「環境衛生」 2013/12/4. 東京 (講演)

福富友馬 谷口正実 柴田夕夏 粒来崇博 齋藤明美 安枝 浩 長谷川真紀 秋山一男. 成人喘息における感作抗原と喘息重症度の関係 53回日本呼吸器学会学術講演会 2013.4.21 東京 (一般演題)

福富友馬 川上裕司 谷口正実 齋藤明美 福田安住 安枝 浩 中澤卓也 長谷川真紀 秋山一男. 室内塵中に最も普遍的に認められる微小昆虫・ヒラタチャタテの吸入性抗原としての独自性と交差性: 第37回 KRC 神奈川呼吸カンファレンス 2012.7.27 横浜 (シンポジウム)

図 1-1 アレルゲン感作率地域差解析：研究の方法

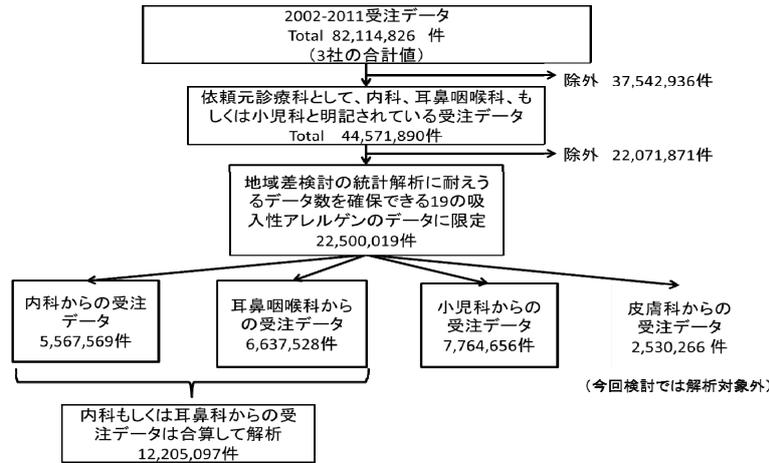


表 1-1 内科・耳鼻咽喉科検体：受注件数と県別陽性率の平均値と地域差

分類	アレルゲン名	CAP-RAST 受注件数	IgE抗体 陽性率 (クラス1以上)		
		Median (Range)	%, Median (range)	IQR	Robust CV†
ダニ	ヤケヒョウヒダニ	15349 (2675-263750)	44.5 (39.0-56.5)	2.7	4.5
	コナヒョウヒダニ	7405 (1402-105912)	43.5 (38.1-55.3)	3.2	5.5
花粉	スギ	20796 (2132-324458)	57.9 (11.3-68.7)	11.3	14.5
	ヒノキ	9097 (719-237317)	38.4 (8.2-60.1)	15.0	29.0
	カモガヤ	11898 (1107-192318)	27.0 (8.7-35.5)	7.9	21.8
	ブタクサ	13814(3005-223725)	17.0 (10.9-29.5)	3.6	15.8
	ハンノキ	2925 (352-70444)	13.0 (3.6-28.7)	5.8	32.8
	ヨモギ	9684 (1402-139141)	16.1 (9.0-28.0)	3.7	16.8
動物	イヌ皮膚	5881 (1280-98713)	18.9 (14.3-24.8)	3.1	12.1
	ネコ皮膚	8166 (1720-143736)	18.2 (13.7-24.1)	2.5	10.2
昆虫	ガ	3996 (666-88607)	34.0 (24.1-41.0)	4.6	9.9
	ユスリカ(成虫)	2178 (230-53301)	15.6 (10.0-24.0)	3.3	15.8
真菌	ゴキブリ	2606 (566-56297)	14.9 (9.3-22.6)	3.8	19.1
	アスペルギルス	5792 (894-85807)	7.4 (3.4-10.8)	2.4	24.0
	アルテルナリア	5362 (942-88350)	5.9 (3.0-10.9)	2.2	27.9
	カンジダ	7514 (1440-102634)	13.1 (10.0-17.2)	2.3	12.9
	ピチロスポリウム※	383 (38-6385)	8.8 (2.9-22.2)	3.4	28.5
	ペニシリウム※	2101 (112-40761)	6.6 (3.0-18.2)	2.7	30.8
	クラドスポリウム※	3655 (179-43886)	3.5 (1.3-9.1)	1.2	25.4

※ 一部の県にて受注件数が200以下と少ないため参考値
† ロバストな変動係数=0.7413 × IQR(四分位範囲)/中央値

表 1-2 小児科検体：受注件数と県別陽性率の平均値と地域差

分類	アレルゲン名	CAP-RAST 受注件数	IgE抗体 陽性率 (クラス1以上)		
		Median (Range)	%, Median (range)	IQR	Robust CV
ダニ	ヤケヒョウヒダニ	17707 (3557-149264)	53.2 (38.8-64.6)	7.6	10.6
	コナヒョウヒダニ	6371 (1181-56974)	52.6 (36.7-66.9)	6.3	8.8
花粉	スギ	14800 (1119-153998)	41.2 (6.2-61.3)	17.7	31.9
	ヒノキ	3922 (633-76099)	29.2 (3.0-50.7)	14.1	35.9
	カモガヤ	6124 (704-55611)	25.7 (3.1-42.4)	8.8	25.5
	ブタクサ	6000 (786-83708)	18.1 (3.9-32.8)	7.3	29.7
	ハンノキ※	801 (49-10478)	17.5 (2.0-33.9)	10.6	44.7
	ヨモギ	2977 (449-37325)	14.1 (3.2-30.5)	6.1	32.0
動物	イヌ皮膚	6211 (1750-78284)	32.9 (21.1-45.4)	8.9	20.0
	ネコ皮膚	10924 (2156-115777)	27.2 (18.6-43.6)	6.7	18.3
昆虫	ガ	2214 (314-21756)	22.8 (13.2-34.5)	6.8	22.3
	ユスリカ(成虫)※	1069 (84-13241)	12.3 (6.8-24.3)	4.5	27.3
真菌	ゴキブリ	2310 (389-21307)	10.9 (5.7-25.0)	3.7	25.0
	アスペルギルス	2519 (698-39353)	6.7 (2.3-14.0)	3.1	33.9
	アルテルナリア	3668 (866-48598)	9.3 (2.8-16.8)	7.1	57.1
	カンジダ	4602 (1267-50909)	9.5 (5.1-30.6)	3.7	29.2
	ピチロスポリウム※	523 (0-3122)	10.4 (4.1-55.2)	6.3	45.2
	ペニシリウム※	819 (15-14718)	4.7 (1.2-28.3)	3.1	48.7
	クラドスポリウム※	1106 (34-17872)	4.4 (0.9-28.9)	2.6	44.8

※ 一部の県にて受注件数が200以下と少ないため参考値
† ロバストな変動係数=0.7413 × IQR(四分位範囲)/中央値

図1-2 内科・耳鼻咽喉科検体の県別陽性率

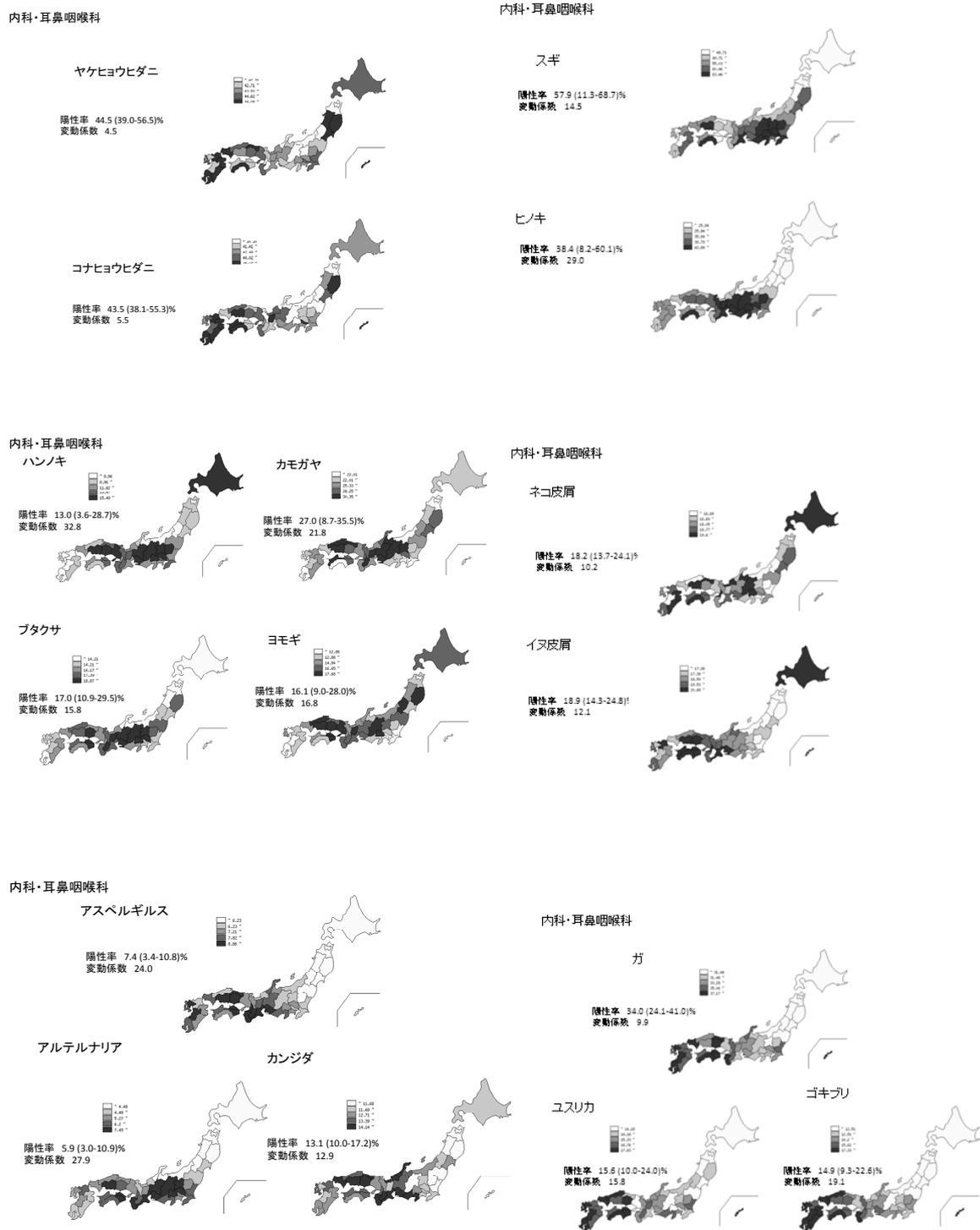
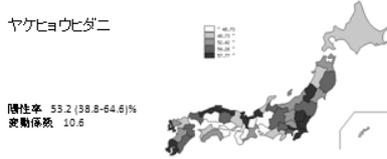
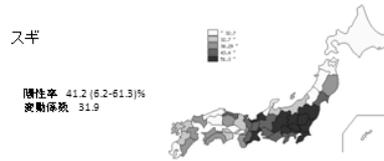


図 1-3 小児科検体の県別陽性率

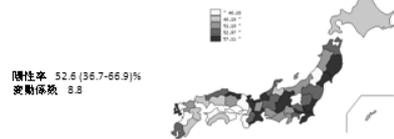
小児科



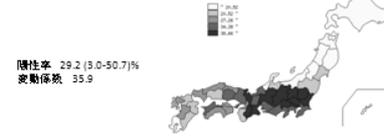
小児科



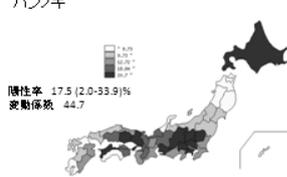
小児科



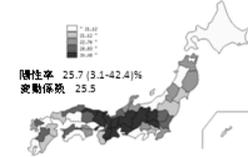
小児科



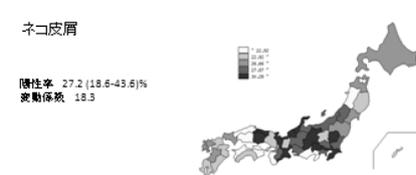
小児科



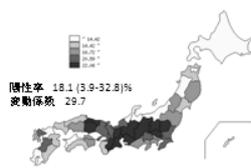
小児科



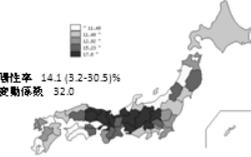
小児科



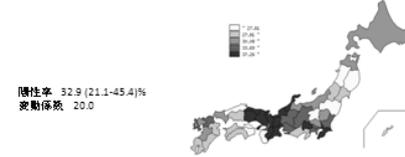
小児科



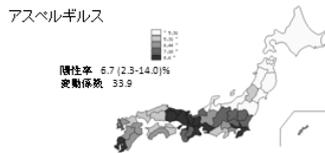
小児科



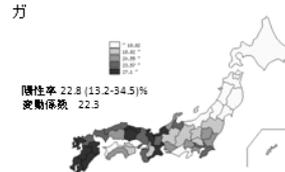
小児科



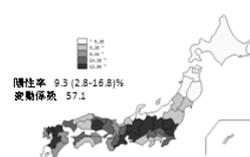
小児科



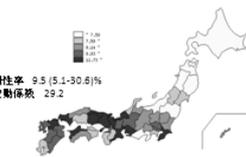
小児科



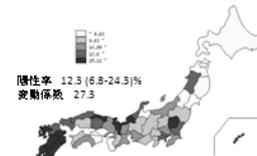
小児科



小児科



小児科



小児科

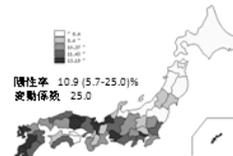


図1-4 各アレルゲンの陽性率の差異に基づいた階層的クラスター解析による県のカテゴリ

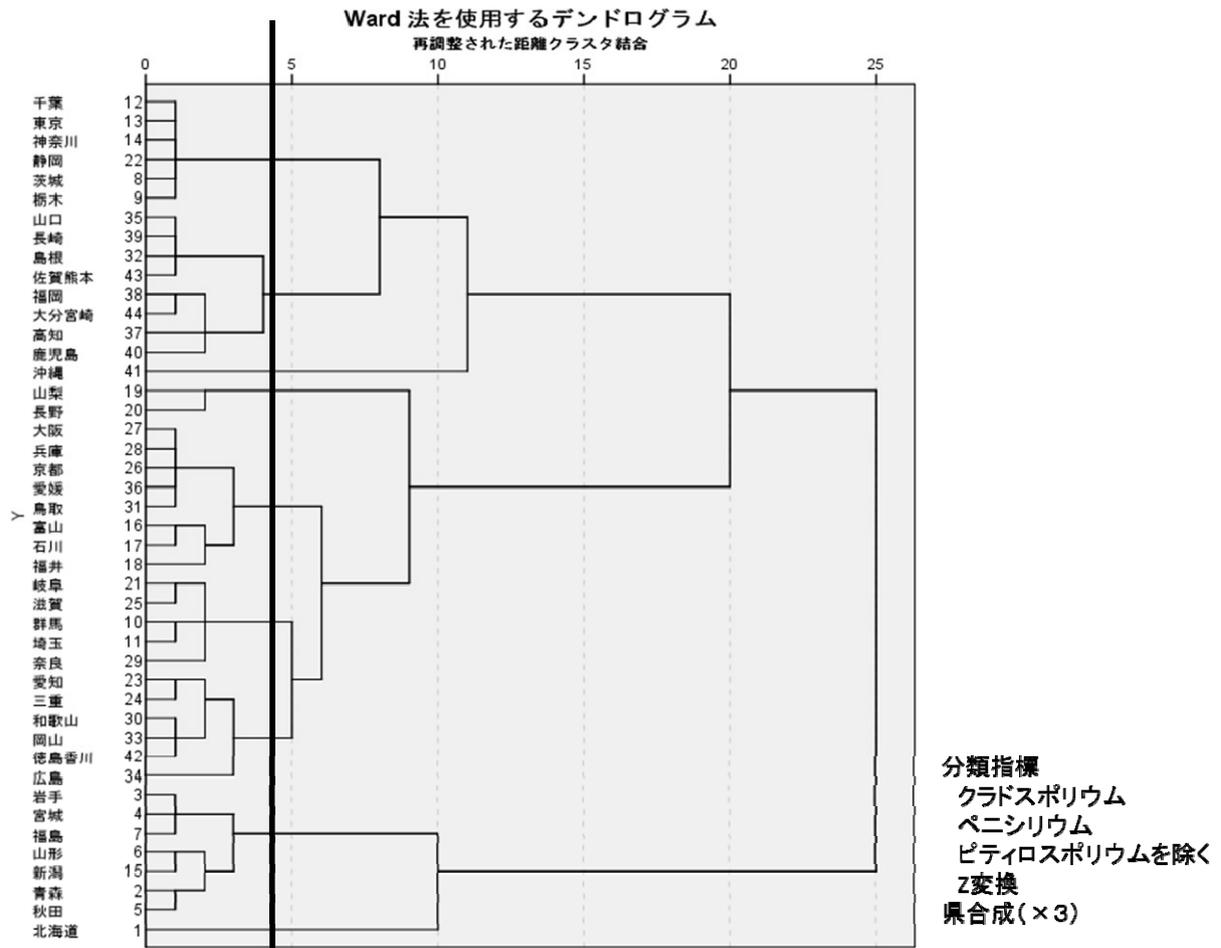


図1-5 クラスター解析結果：地域のカテゴリ

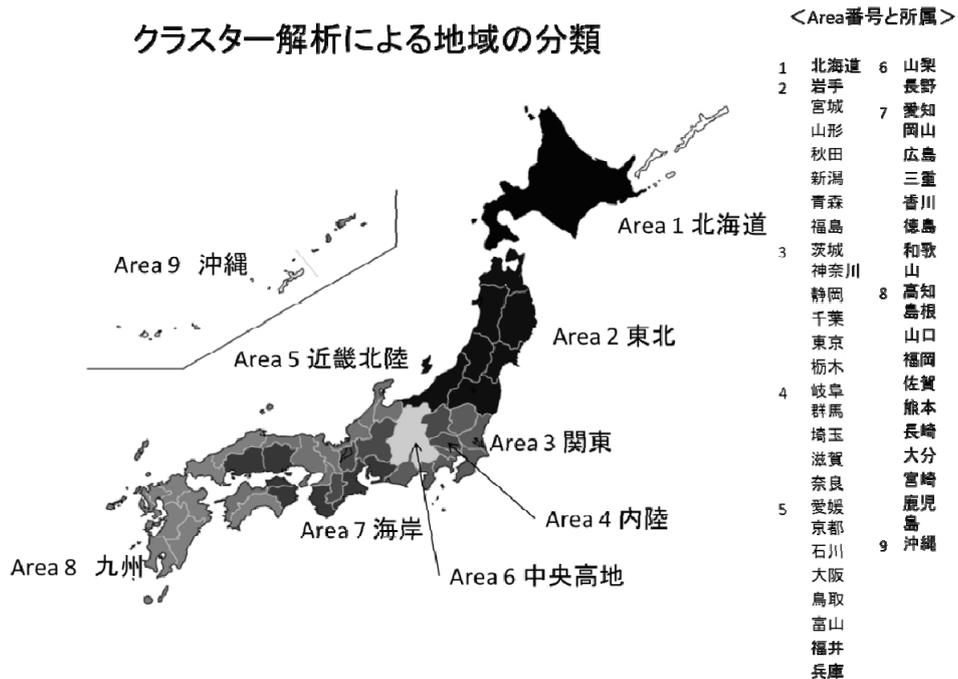


表 1-3 陽性率の地域差

スクリーニング11項目		成人									全体	小児
		Area 1 北海道	Area 2 東北	Area 3 関東	Area 4 内陸	Area 5 近畿北陸	Area 6 中央高地	Area 7 海岸	Area 8 九州	Area 9 沖縄		
ダニ	ヤケヒョウヒダニ	45.7	44.5	44.7	42.2	43.6	43.1	44.1	47.8	56.5	44.5	53.2
	コナヒョウヒダニ	43.8	41.7	43.5	43.1	42.2	40.5	45.4	47.1	49.8	43.5	52.6
花粉	スギ	11.4	53.3	64.9	62.2	54.3	66.8	56.6	55.5	11.3	57.9	41.2
	ヒノキ	8.7	21.2	43.6	45.2	35.7	52.4	40.4	37.2	8.2	38.4	29.2
	カモガヤ	22.3	24.8	21.9	32.1	29.5	29.6	29.6	23.8	8.7	27.0	25.7
	ブタクサ	13.2	15.4	15.7	20.5	16.3	26.1	18.9	15.8	10.9	17.0	18.1
	ハンノキ	28.7	9.9	13.9	16.7	12.4	25.2	15.9	9.2	3.6	13.0	17.5
	ヨモギ	17.5	16.1	12.0	16.8	16.1	25.4	18.7	13.9	9.0	16.1	14.1
動物	イヌ皮膚	24.8	16.0	17.2	18.3	20.1	19.0	21.3	19.5	20.7	18.9	32.9
	ネコ皮膚	24.1	17.2	17.0	16.8	19.5	21.1	19.1	18.5	17.8	18.2	27.2
昆虫	ガ	27.7	28.8	33.4	33.7	34.5	32.0	36.3	36.9	41.0	34.0	22.8
	ユスリカ(成虫)	10.9	13.0	15.7	15.9	15.4	14.1	17.4	18.8	22.9	15.6	12.3
	ゴキブリ	9.3	11.8	14.5	14.4	14.4	12.3	16.1	19.2	22.6	14.9	10.9
	アスペルギルス	5.3	5.0	7.0	8.0	7.9	6.9	9.5	7.8	5.5	7.4	6.7
真菌	アルテルナリア	3.5	3.9	6.2	7.6	5.3	7.7	8.4	5.6	3.3	5.9	9.3
	カンジダ	11.8	11.5	12.2	13.0	14.1	12.1	15.5	13.3	11.4	13.1	9.5
	ピチオスポリウム	5.5	5.6	8.9	11.3	9.3	9.2	9.6	8.3	10.8	8.8	10.4
	ペニシリウム	4.3	4.3	5.8	6.6	7.6	5.2	8.5	6.8	5.6	6.6	4.7
	クラドスポリウム	2.7	2.4	3.4	3.9	3.6	3.8	5.2	3.8	2.8	3.5	4.4

表 1-4 地域差を考慮した気道アレルギースクリーニングパネル

グループ	アレルゲン名	必須検査項目			スクリーニング11項目(全国)	精査13項目(全国)
		必須6項目(北海道・沖縄以外)	北海道必須6項目	沖縄必須5項目		
House dust mite	ヤケヒョウヒダニ(もしくはコナヒョウヒダニ)	✓	✓	✓	✓	✓
Animal dander	ネコ皮膚	✓	✓	✓	✓	✓
	イヌ皮膚	✓	✓	✓	✓	✓
Mold	アスペルギルス				✓	✓
	アルテルナリア				✓	✓
	カンジダ					✓
Insect	ガ	✓	✓	✓	✓	✓
	ゴキブリ			✓		✓
Pollen	スギ	✓			✓	✓
	ハンノキ(もしくはシラカンバ)		✓		✓	✓
	カモガヤ(もしくはオオアワガエリ)	✓	✓		✓	✓
	ブタクサ				✓	✓
	ヨモギ				✓	✓

ヒノキに関しては陽性率は高いが、スギとの交差反応性が高く感度はスギに劣るため、スクリーニング検査項目からは除外した。ハウスダストはヤケヒョウヒダニやコナヒョウヒダニが主構成アレルゲンであり、追加測定する意義に乏しいのでスクリーニングパネルからは除外した。

表 2-1 普及啓発活動 解説書等執筆グループ

セクション	基礎部門	臨床部門
総論 (IgE検査について) (環境モニタリング)	阪口雅弘(麻布大学) 白井秀治(東京環境アレルギー研究所)	福富友馬(相模原病院)
ダニアレルゲン	川上裕司(エフシージー総合研究所) 安枝 浩(相模原病院)	西岡謙二(相模原病院)
真菌アレルゲン	高鳥浩介(NPO法人 カビ相談センター)	谷口正実(相模原病院)
ペットアレルゲン	阪口雅弘(麻布大学) 白井秀治(東京環境アレルギー研究所)	福富友馬(相模原病院)
昆虫アレルゲン	川上裕司(エフシージー総合研究所)	福富友馬(相模原病院)

図 3-1 ABPA のアレルゲンコンポーネント解析 study design

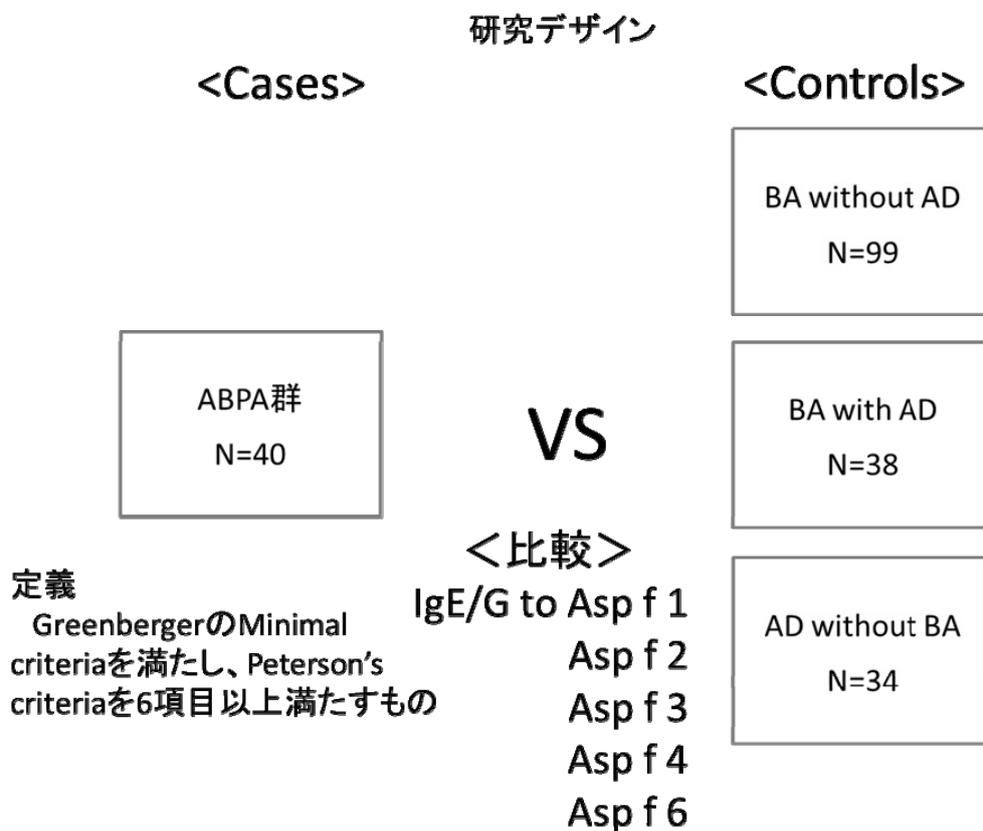


表 3-1 検討したアレルゲンコンポーネントとその文献上の意義

Component	感作率と文献上の意義
Asp f 1	Major; 85%. 発芽して分泌されるリボトキシンの一種 種特異性の高いアレルゲン 培養を開始して数時間して分泌が確認される Ribotoxin from <i>A. restrictus</i> is homologous
Asp f 2	Major; 96% Beta-glucanase; フミガタスに特異性が高いとされる。
Asp f 3	Major; 72% PMPS (Peroxisomal membrane protein) <i>Candida albicans</i> や <i>Malassezia spp.</i> も同様の PMPS を有し交差性を示す
Asp f 4	Glycosyl hydrolase
Asp f 6	MnSOD (マンガンスーパーオキシドジスムターゼ) Pan-allergen; <i>Malassezia spp.</i> やヒトの MnSOD との交差性もあり

図 3-2 アスペルギルス・フミガタス アレルゲンコンポーネントに対する特異的 IgE 抗体価

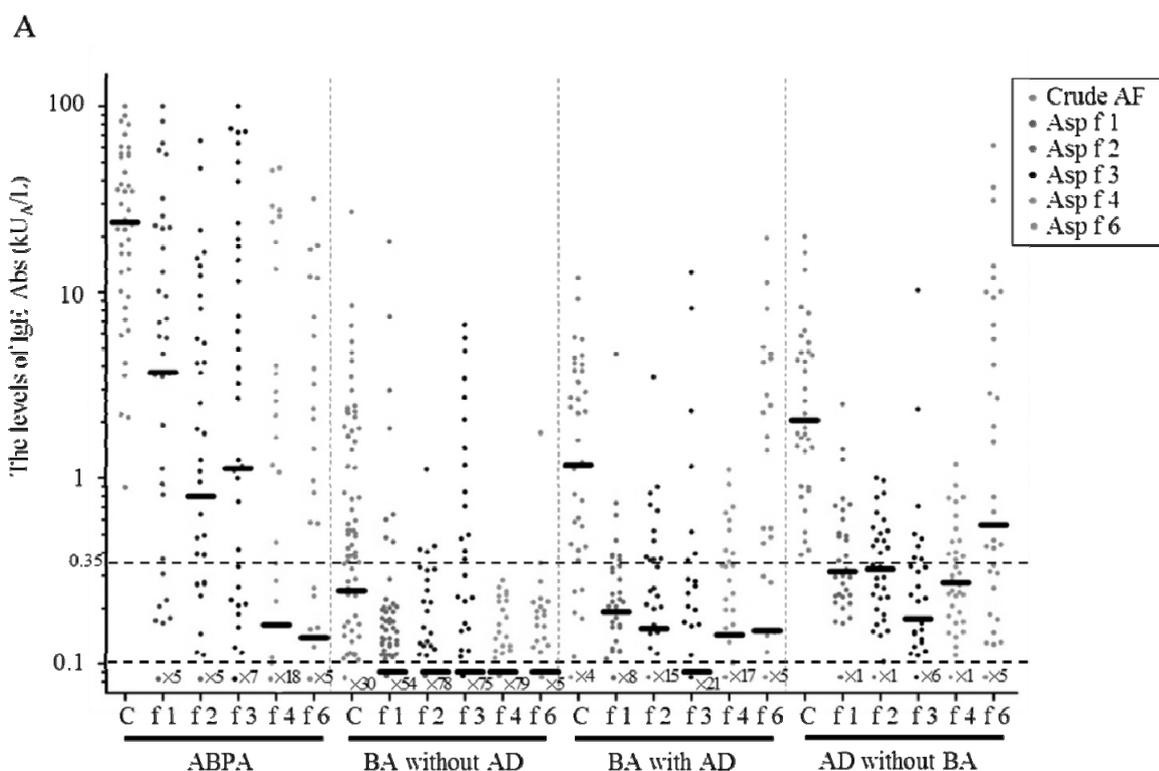


図 3-3 ROC 曲線、曲線化面積 (AUC) (左) と感度特異度解析 (右)

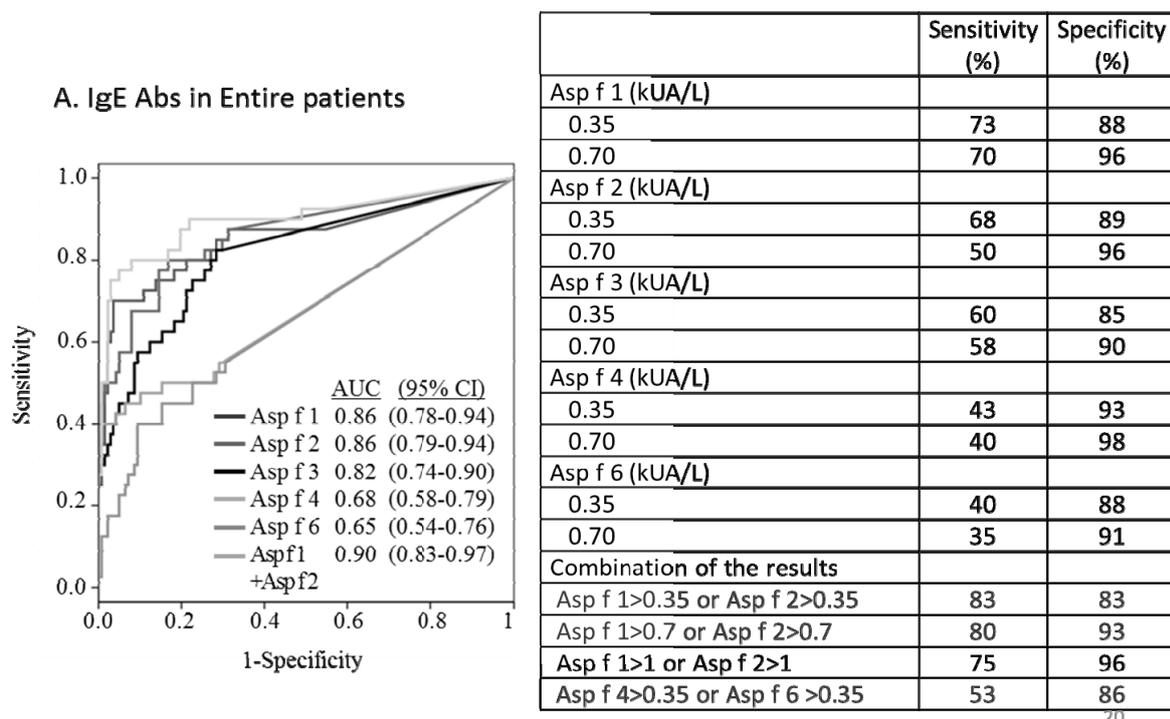


図 3-4 アレルゲンコンポーネント特異的 IgE 抗体価によるアスペルギルス感作喘息の診断フローチャート

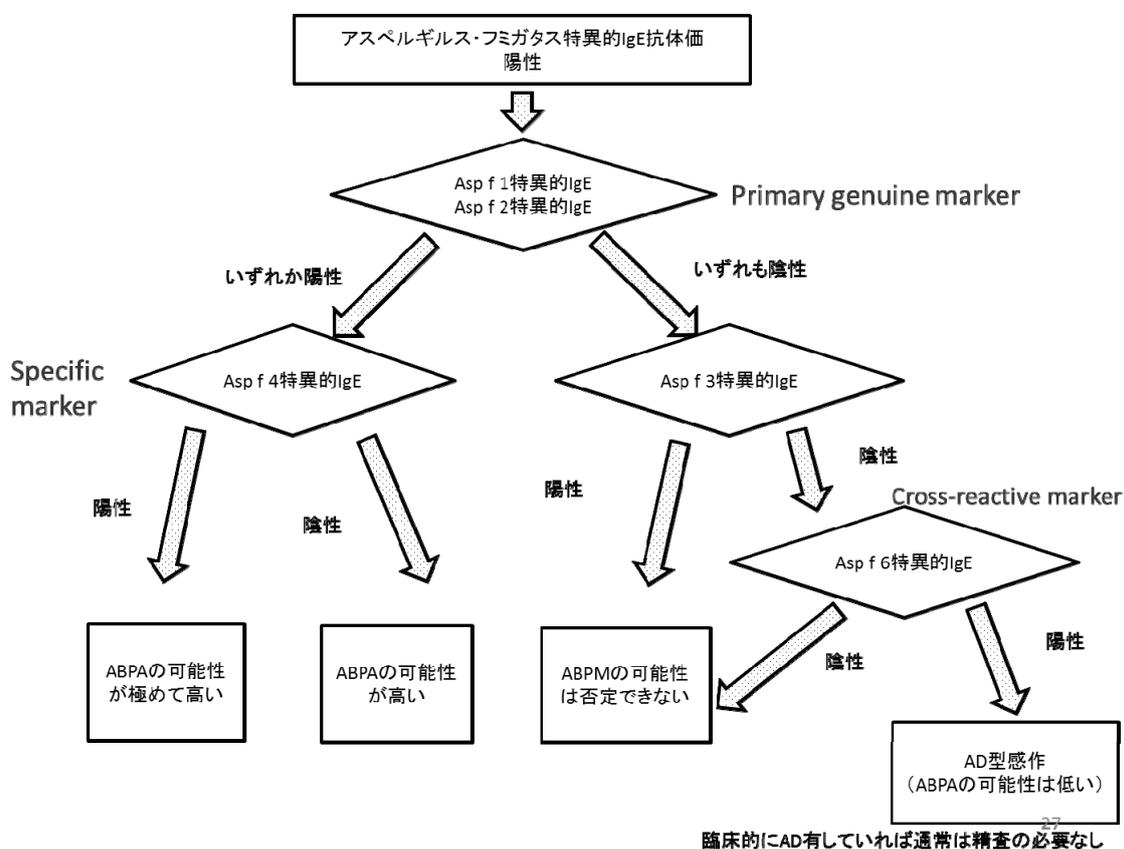
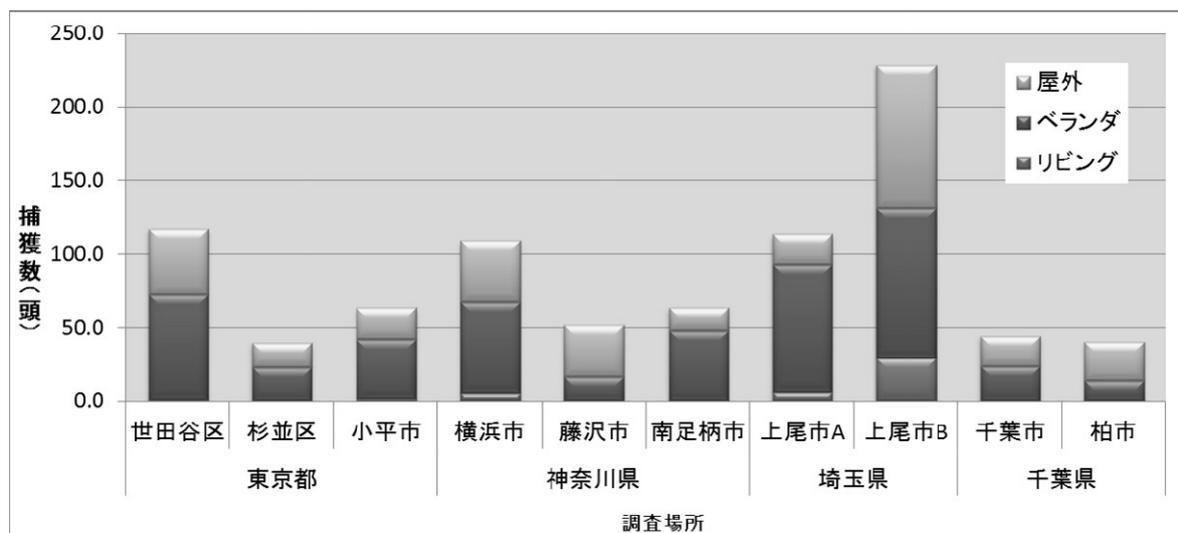


図 4-1 2013 年 地域別トラップあたり捕獲数



1. 上尾市 B 宅の捕獲数が非常に多い
2. 杉並区と柏市の調査住宅は 5 階と 6 階 (~20m) に位置

図 4-2 室内におけるノシメマダラメイガの捕獲数

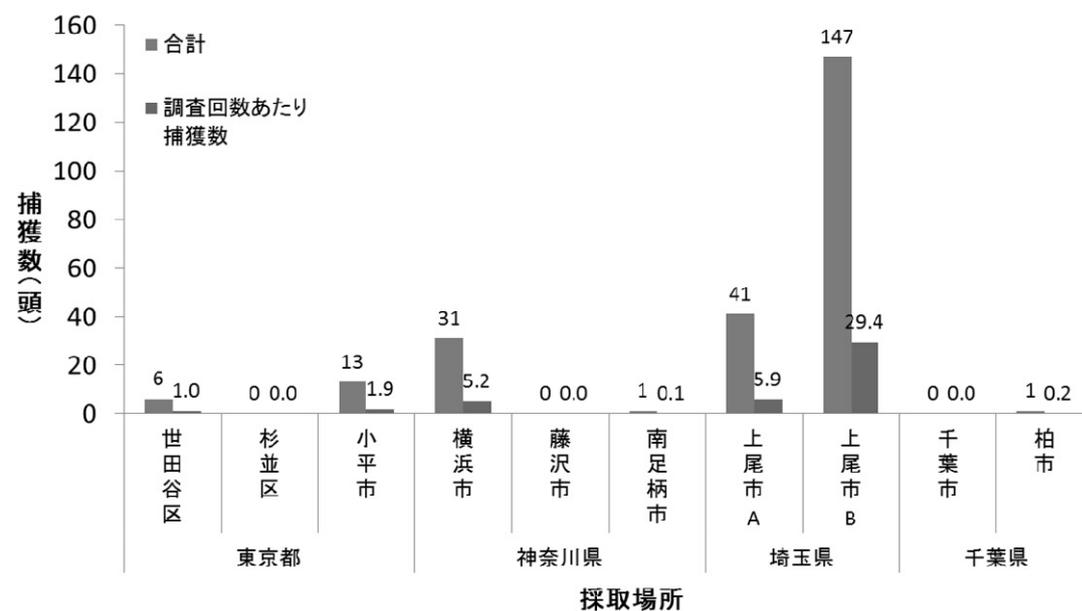


図 4-3 アトピー型喘息患者における皮内テスト陽性率

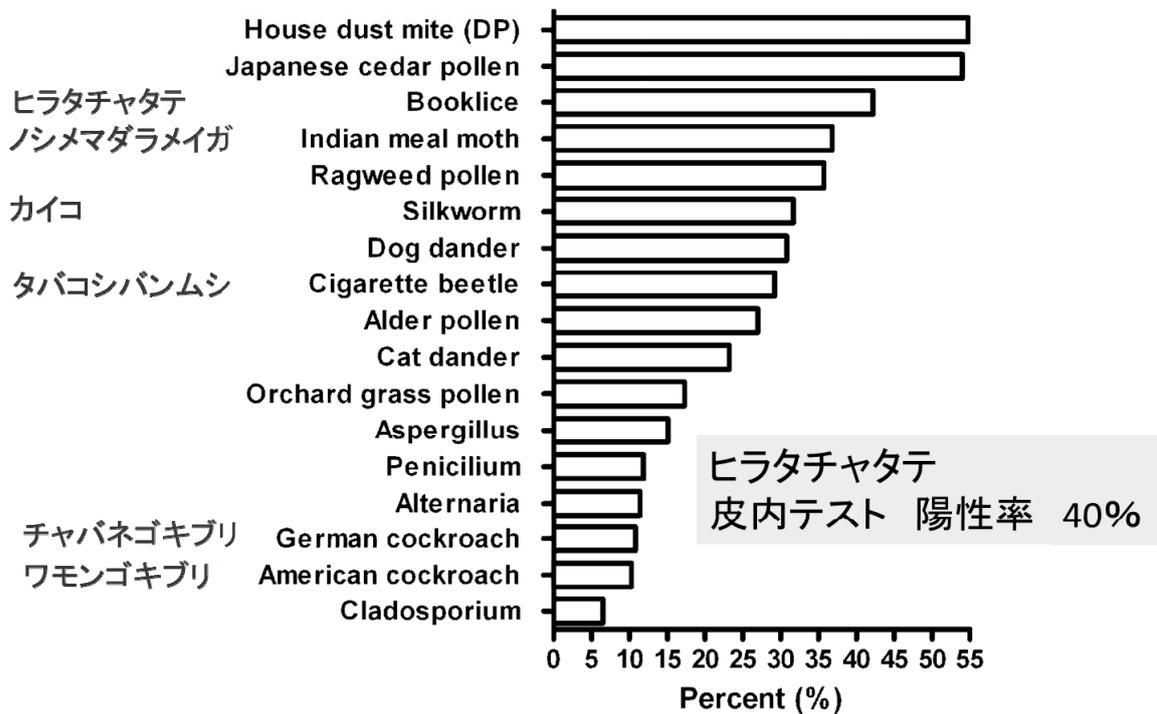


図 4-4 アトピー型喘息患者における節足動物アレルゲン特異的 IgE 抗体価の陽性率

