

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

アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及び
テーラーメイド治療法の確立に関する研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 近藤直実

平成 17 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及びテーラーメイド治療法の確立に関する研究 (主任研究者 近藤直実)	1
II. 分担研究報告	
1 アレルギーの病因遺伝子・病態・治療反応性予測因子の解明とテーラーメイド治療法の確立および創薬の検討 (分担研究者 近藤直実)	5
2 吸入ステロイド療法 (ICS) により気道過敏性が正常域まで改善した成人喘息の背景因子の調査、およびICSを減量、中止後の検討 (分担研究者 秋山一男)	9
3 吸入ステロイド薬の至適用量にもとづく臨床効果と遺伝子多型解析 (分担研究者 大田 健)	19
4 小児喘息における吸入ステロイド薬の治療反応性に及ぼす生体因子・環境因子の解析に関する研究 (分担研究者 赤澤 晃)	25
5 気管支拡張薬の代謝、効果、および副作用に関する遺伝学的研究 (分担研究者 山口悦郎)	29
6 テーラーメイド治療開発のための発症予測データベース作成：アトピー性皮膚炎に関して (分担研究者 白川太郎)	33
7 遺伝子情報の網羅的解析、および小児喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の治療反応性予測遺伝子因子とテーラーメイド治療開発 (分担研究者 松井永子)	37
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別冊	43

I. 総括研究報告

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）
 総括研究報告書

アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及びテーラーメイド治療法の確立に関する研究

主任研究者 近藤直実 岐阜大学大学院医学研究科 小児病態学 教授

研究要旨 近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の増加が大きな社会問題になっている。従ってこれらに対する適格な対策の確立が急務である。本研究の目的は、①アレルギー疾患の病因・病態および治療反応性予測因子を系統的に検出できる遺伝子診断キットを中心とする診断システムを開発すること。—このためには病因・病態・薬剤反応性解析の蓄積が重要である。②その診断をもとにして各病因・病態に合致したテーラーメイド治療法を確立すること。—このためには新たな創薬も必要である。本年度の研究成果から、次の点が確認できた。(1) アレルギーの病因・病態解析をもとにして、さらに遺伝子相互作用と遺伝子・環境相互作用の検討も含めて新たにアレルギー（アトピー）の遺伝子学的分類が確立され、さらに個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断キットが確立できた。(2) 遺伝子診断・反応性予測因子診断キットおよび発症予測データベースをもとにして、その病因・病態に合致したテーラーメイド治療法を開発する基礎が確立できた。特に既存の薬剤の適格な使用方法（中止時期決定因子の解明を含む）の確立が可能になった。(3) 近い将来、適格な診断・治療法の確立により医療効果が上昇し、患者の治癒軽快率の向上、QOLの向上、医療費の節減にもとづいて社会問題の解決が図れる。(4) テーラーメイド治療のための創薬がタンパク解析により可能である。

分担研究者

- 秋山一男 (独) 国立病院機構相模原病院
臨床研究センター センター長
- 大田 健 帝京大学医学部内科学講座 教授
- 赤澤 晃 国立成育医療センター
総合診療部小児期診療科 医長
- 山口悦郎 愛知医科大学医学部 呼吸器・
アレルギー内科 教授
- 白川太郎 京都大学大学院医学研究科 教授
- 松井永子 岐阜大学大学院医学研究科
小児病態学 併任講師

良好・適格な治療効果が得られ、QOLの向上が得られ、社会問題の解決につながる。

本研究の目的は、

- ①アレルギー疾患の病因・病態および治療反応性予測因子を系統的に検出できる遺伝子診断キットを中心とする診断システムを開発すること。—このためには病因・病態・薬剤反応性解析の蓄積が重要である。
- ②その診断をもとにして各病因・病態に合致したテーラーメイド治療法を確立すること。—このためには新たな創薬も必要である。

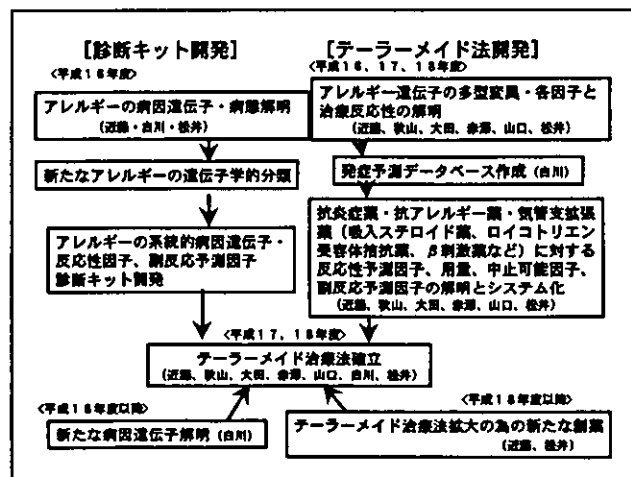
A. 研究目的

近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の増加が大きな社会問題になっている。従ってこれらに対する適格な対策の確立が急務である。アレルギー疾患は遺伝的要因と環境要因とが絡み合って発症する。その病因・病態は極めて多彩である。アレルギー疾患のガイドラインを基盤にして、さらに個々の患者における多彩な病因・病態に対応して、個々への対策の開発が急務である。すなわちテーラーメイド治療法（個別化治療法）の確立である。その為に必須なことは、個々の患者の病因・病態を適格に認識し、さらにこれをもとに治療反応性の予測法を確立することである。これなくしてテーラーメイド治療は成立しない。以上により

B. 研究方法

研究の流れを図1に示した。

図1



(1) アレルギー（アトピー）の病因遺伝子群の系統的、多角的な解明に基づいて、アレルギーを新たに遺伝子学的に分類し、アレルギーの系統的遺伝子診断キットをインベーターアッセイ法を用いて開発した。これを気管支喘息を中心にアレルギー疾患に適用した。(2) アトピー性皮膚炎の発症予測データベースの開発に着手した。(3) 個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断の情報および発症予測データベースをもとにして、その病因・病態に合致したテーラーメイド治療法を確立するため、まず、既存の薬剤の適格な使用方法について検討した。具体的には、主に個々の気管支喘息患者の発症病因、病態、成立機序の個々の部位に対する抗アレルギー薬・抗喘息薬のテーラーメイド治療法の確立のための EBM を検討した。①抗アレルギー薬の中で、Th2 サイトカイン抑制薬投与前後における、末梢血単核球分画から産生される IgE 産生に関わる Th1、Th2 サイトカインおよび当該遺伝子多型等について検討した。②ロイコトリエン受容体拮抗薬投与前後における尿中アラキドン酸排泄量、当該遺伝子多型の検討、喘息日誌における症状改善度、QOL 調査を行った。③吸入ステロイド薬の至適用量に基づく臨床効果・治療反応性・寛解予測因子・中止予知因子と当該遺伝子多型解析を行った。④気管支拡張薬 (β_2 刺激薬とテオフィリン薬) の効果・副作用と遺伝子多型との解析を行った。(4) 次いで詳細な遺伝子情報をもとに、今後、どのような薬剤を開発すれば、医療効果が上昇し、患者の治療軽快率の向上、さらには QOL の向上が図れるかについて検討し、蛋白構造レベルでの創薬をすすめた。

(倫理面への配慮)

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果を十分に説明し理解（インフォームドコンセント）を得た上で採血・採尿が行われた。また倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

C. 結果

(1) アレルギーの病因、病態の系統的解析にもとづいてアレルギー（アトピー）を遺伝子学的に分類し（図 2）、これに基づいて遺伝子検出キットをインベーターアッセイ法を利用して構築した。

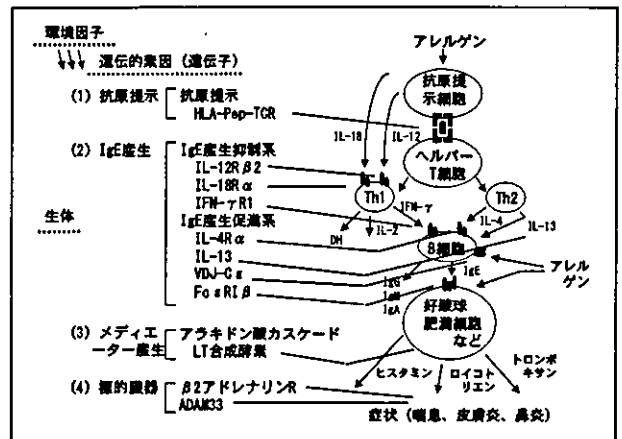


図2 新たなアトピーの遺伝子学的分類 (Kondo, N)

(2) アトピー性皮膚炎発症予測データベース作成のための病因遺伝子分析のための、皮膚幹細胞の培養法が確立できた（図 3）。

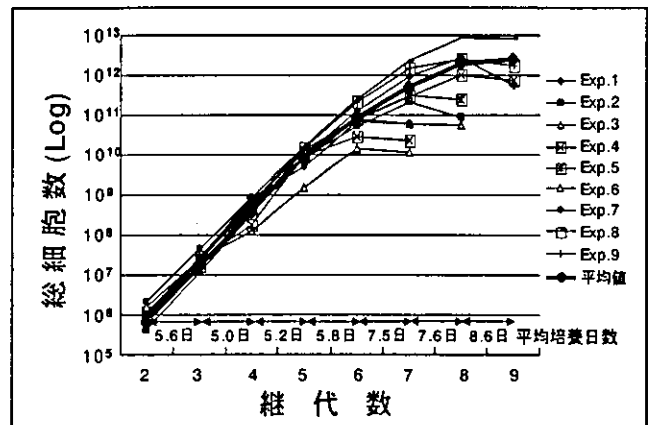


図3 1本の毛包から生えた細胞の増殖曲線

(3) 抗アレルギー薬、抗喘息薬について、①Th2 サイトカイン抑制薬であるトシル酸プラタスト投与により、症状の軽快が得られた症例では、IFN- γ 産生量は、投与後に明らかに増加していた（図 4）。さらに、症状の改善がみられた症例における遺伝子多型について検討したところ、IL-13 遺伝子多型が症状改善度と関連している可能性が考えられた（表 1）。

表1 Th2サイトカイン抑制薬（プラナルカスト）と IL-13 遺伝子多型の効果

プラナルカスト	GG	GA	AA
有効例	5	2	0
無効例	1	2	1

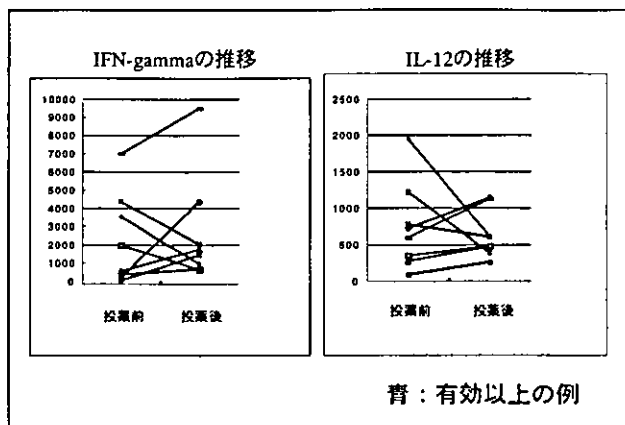


図4 トシル酸プラタスト投薬前後の
サイトカインの推移

②ロイコトリエン受容体拮抗薬により効果のみられた症例では、投与4週後にLTE4 排泄量が著明に減少していた(図5)。TxB2 排泄量は投与4週後に減少傾向にあった。遺伝子多型との関連について検討中である。

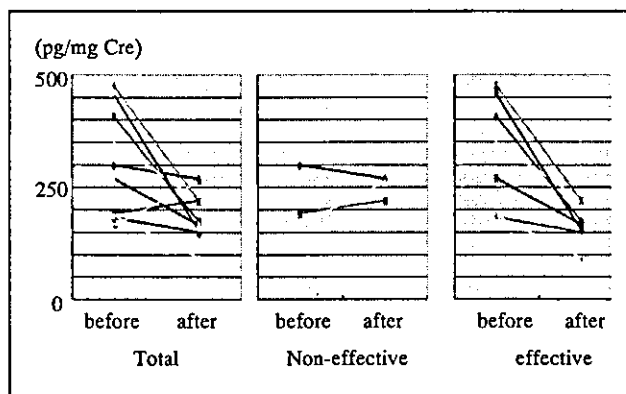


図5 Urinary LTE₄ levels before and after 4 weeks

③吸入ステロイド薬の使用量、臨床効果、治療反応性、寛解予測、中止予知のために気道過敏性の評価が重要であることが示された。このことがテーラーメイド治療に応用可能である。さらにTGFβ₁のC509T多型が喘息寛解予測因子になりうることを示された(表2)。

④テオフィリン製剤など気管支拡張薬の血中濃度とCYPIA2遺伝子多型等の関連の検討が進められている。

(4) HLA-peptide-TCR 複合体立体構造解析とHLA 遺伝子多型に基づく食物アレルギー治療薬の開発を進めている。βラクトグロブリンペプチドによるT細胞クローンをを用いた実験、患者由来血球を用いたヒスタミン遊離試験等を経て、

実際のミルクアレルギー患者における皮膚試験を施行し、臨床応用の可能性が高いと考えられる結果を得た。一方、IL-18 リガンド：レセプター立体構造解析に基づいた薬剤開発をタンパクレベル、ペプチドレベル、低分子レベルで進めている。変異体活性測定などに基づき新規機能蛋白分子の開発に成功したほか、低分子アンタゴニストのスクリーニングにより、阻害活性を持つ候補分子を検索することができた。

D. 考察

本年度の研究成果から、次の点が確認できた。

- (1) アレルギーの病因・病態解析をもとにして、さらに遺伝子相互作用と遺伝子・環境相互作用の検討も含めて新たにアレルギー(アトピー)の遺伝子学的分類が確立され、さらに個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断キットが確立できた。
- (2) 遺伝子診断・反応性予測因子診断キットおよび発症予測データベースをもとにして、その病因・病態に合致したテーラーメイド治療法を開発する基礎が確立できた。特に既存の薬剤の適格な使用方法(中止時期決定因子の解明を含む)の確立が可能になった。
- (3) 近い将来、適格な診断・治療法の確立により医療効果が上昇し、患者の治療軽快率の向上、QOLの向上、医療費の節減にもとづいて社会問題の解決が図れる。
- (4) テーラーメイド治療のための創薬がタンパク解析により可能である。

E. 結論

本年度の成果をもとにして、以下の点を中心に次年度の研究を推進する。

- (1) アレルギーのさらなる病因・病態の解析を基盤に、新たな病因の発見と、網羅的かつより系統的な診断範囲の拡大と確立を進める。
- (2) 本研究を通してアレルギーの既存外の新たな創薬の必要性和開拓がなされ、テーラーメイド治療法の開発をさらに拡大充実させる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 分担研究報告書参照

H. 知的所有権の取得状況 分担研究報告書参照

II. 分担研究報告

分担課題名：アレルギーの病因遺伝子・病態・治療反応性予測因子の解明と
テラーメイド治療法の確立および創薬の検討

分担研究者 近藤直実 岐阜大学大学院医学研究科 小児病態学 教授

研究要旨 アレルギー疾患は、遺伝的要因と環境要因が相互に影響しあって発症すると考えられている。本研究の目的は、アレルギー疾患の病因・病態および治療反応性予測因子を系統的に分類し、病態を明らかにすること、および各病因・病態にもとづいたテラーメイド治療法を確立することである。この確立のために新規創薬も目的とする。病因、病態解析にもとづいてアレルギー（アトピー）を遺伝学的に分類することを試みた。テラーメイド治療法を確立するため、まず、既存の薬剤の適格な使用方法について検討した。トシル酸スプラタスト投与により、症状の軽快が得られた症例では、IFN- γ 産生量は、投与後に明らかに増加していた。さらに、症状の改善がみられた症例における遺伝子多型について検討したところ、IL-13 遺伝子多型が症状改善度と関連している可能性が考えられた。既存の薬剤に対する有効性の予測が、遺伝子レベルでなされるために、さらに症例数を増やして検討したい。さらに、アレルギーの新たな創薬の開拓が、テラーメイド治療法のさらなる拡大と充実のために必要である。

研究協力者

加藤善一郎 岐阜大学大学院医学研究科
小児病態学 講師
寺本貴英 岐阜大学大学院医学研究科
小児病態学 助手

A. 研究目的

アレルギー疾患は、遺伝的要因と環境要因が相互に影響しあって発症すると考えられている。本研究の目的は、アレルギー疾患の病因・病態および治療反応性予測因子を系統的に分類し、病態を明らかにすること、および各病因・病態にもとづいたテラーメイド治療法を確立することである。この確立のために新規創薬も目的とする。

B. 研究方法

(1) アレルギーの病因・病態解析をもとにして、さらに遺伝子相互作用と遺伝子・環境相互作用の検討も含めて新たにアレルギー（アトピー）を遺伝子学的に分類した。(2) 個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断の情報および発症予測データベースをもとにして、その病因・病態に合致したテラーメイド治療法を確立するため、まず、既存の薬剤の適格な使用方法について検討した。具体的には、抗アレルギー薬の中で、

Th2 サイトカイン抑制薬投与前後における、末梢血単核球分画から産生される IgE 産生に関わる Th1、Th2 サイトカイン等について検討した。同時に喘息日誌における症状改善度、QOL 票の記載による QOL の改善について検討を加えた。次いで詳細な遺伝子情報をもとに、今後、どのような薬剤を開発すれば、医療効果が上昇し、患者の治癒軽快率の向上、さらには QOL の向上が図れるかについて検討し、蛋白構造レベルでの創薬をすすめた。

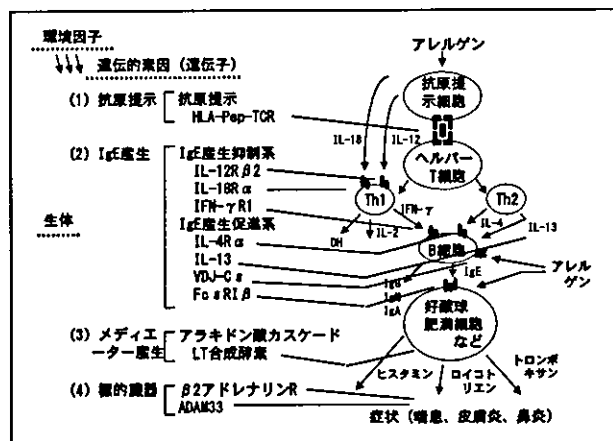


図1 新たなアトピーの遺伝子学的分類 (Kondo, N)

C. 結果

- (1) 病因、病態解析にもとづいてアレルギー（アトピー）を遺伝学的に分類することを試みた(図1)。
- (2) トシル酸スプラタスト投与前後における末梢血

単核球分画から産生されるサイトカインを測定した。PHAで刺激した培養上清中のIL-4, IL-5は全体としては、明らかな変化はみられなかったが、トシル酸プラタスト投与により、症状の軽快が得られた症例では、IFN- γ 産生量は、投与後に明らかに増加していた(図2)。

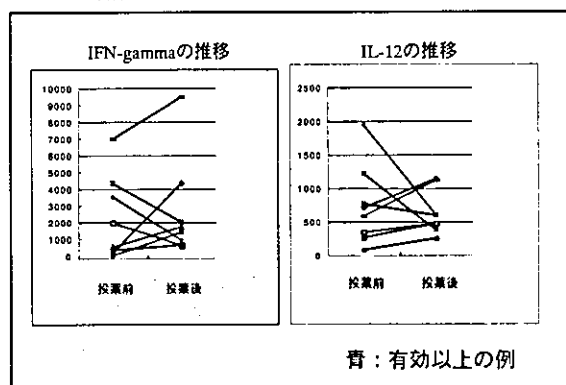


図2 トシル酸プラタスト投薬前後のサイトカインの推移

さらに、症状の改善がみられた症例における遺伝子多型について検討したところ、IL-13 遺伝子多型が症状改善度と関連している可能性が考えられた(表1)。

プラナルカスト	GG	GA	AA
有効例	5	2	0
無効例	1	2	1

表1 Th2サイトカイン抑制薬(プラナルカスト)とIL-13 遺伝子多型の効果

(3) HLA-peptide-TCR 複合体立体構造解析・HLA 遺伝子多型に基づく食物アレルギー治療薬の開発を進めている。 β ラクトグロブリンペプチドによるT細胞クローンを用いた実験、患者由来血球を用いたヒスタミン遊離試験などを経て、実際のミルクアレルギー患者における皮膚試験を施行し、臨床応用の可能性が高いと考えられる結果を得た。一方、IL-18 リガンド:レセプター立体構造解析に基づいた薬剤開発をタンパクレベル、ペプチドレベル、低分子レベルで進めている(図3)。変異体活性測定などに基づき新規機能蛋白分子の開発に成功したほか、低分子アンタゴニストのスクリーニングにより、阻害活性を持つ候補分子を検索することができた。

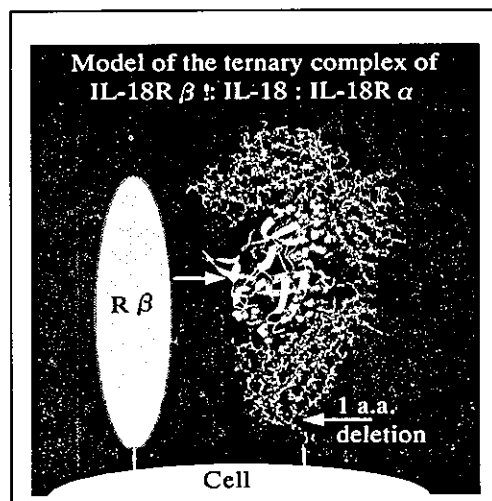


図3

D. 考察

以上の成績から、今後さらに遺伝子診断、発症予測に関する情報を集約し、得られたデータを検討することで、アレルギーのさらなる病因・病態の解析を基盤に新たな病因の発見と、網羅的かつより系統的な診断範囲の拡大と確立が可能である。また、既存の薬剤に対する有効性の予測が、遺伝子レベルでなされるために、さらに症例数を増やして検討したい。さらに、アレルギーの新たな創薬の開拓が、テーラーメイド治療法のさらなる拡大と充実のために必要である。

E. 結論

アレルギー疾患の病因、病態のデータベースをもとに、既存の薬剤を選択していくことは、患者のQOLの向上のみならず、医療経済学的にも非常に重要であると思われる。さらには、このことが今後どのような分子に注目して創薬をめざせばよいかについての貴重な情報を与えるものとする。

F. 研究発表

<論文発表>

1. Kondo, N., Matsui, E., Kaneko, H., Aoki, M., Kato, Z., Fukao, T., Kasahara, K., Morimoto, N. RNA editing of interleukin-12 receptor beta2, 2451 C-to-U (Ala 604 Val) conversion, associated with atopy. Clin Exp Allergy 34:363-368 (2004)
2. Kondo, N., Matsui, E., Kaneko, H., Kato, Z., Teramoto, T., Shikano, H., Aoki, M., Ohnishi, H., Tatebayashi, K., Omoya, K., Kondo, M., Matsukuma,

E., Kasahara K., Morimoto, N. Genetic defects in downregulation of IgE production and a new genetic classification of atopy. *Allergology International*. 53:77-85 (2004)

3、Yoshikawa K., Matsui, E., Inoue R., Kaneko H., Teramoto T., Aoki M., Kasahara K., Shinoda S., Fukutomi O., Kondo, N. Urinary leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 excretion in children with bronchial asthma. *Allergology International*. 53:127-134 (2004)

4、Yamamoto, Y., Kato, Z., Matsukuma, E., Li A., Omoya, K., Hashimoto, K., Ohnishi, H., Kondo, N. Generation of highly stable IL-18 based on a ligand-receptor complex structure. *Biochem Biophys Res Commun*. 317:181-186 (2004).

5、Omoya, K., Kato, Z., Kato, Z., Matsukuma, E., Li A., Hashimoto, K., Yamamoto, Y., Ohnishi, H., Kondo, N. Systematic optimization of active protein expression using GFP as a folding reporter. *Protein Expr Purif*. 36:327-332 (2004).

6、Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. *Clin Exp Immunol*. 136:284-90. (2004)

7、Jiang, M., Tsukahara, H., Ohshima, Y., Zou, C., Ohta, N., Sato, S., Todoroki, Y., Hiraoka, M., Nambu, M., Tanaka, T., Yamaguchi, E., Kondo, N., Mayumi, M. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism in Patients with Bronchial Asthma. *International Medical Journal* 11. 119-123 (2004)

8、Kondo M., Suzuki K., Inoue R., Sakaguchi H., Matsukuma E., Kato Z., Kaneko H., Fukao T., Kondo, N. Characterization of T-cell clones specific to ovomucoid from patients with egg-white allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*, (in press)

9、Tatebayashi K., Matui E., Kaneko H., Fukao T., Kasahara K., Kondo N. IL-12B promoter polymorphism associated with asthma and IL-12B transcriptional activity. *Allergology International* (in press)

<学会発表>

1、Kondo N.: 国際学会シンポジウム: Main Symposium

1 : Molecular Explanation of Hygiene Hypothesis (衛生仮説). The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology (2004年10月4日, 東京)

2、近藤直実: イブニングシンポジウム 2: ウイルス感染と喘息・アレルギー — 遺伝子生態医学の視点から —. 日本呼吸器学会学術講演会 (第44回) (2004年3月31日, 東京)

3、松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 加藤善一郎, 寺本貴英, 長尾みづほ, 青木美奈子, 吉川かおり, 館林宏治, 近藤直実: シンポジウム 2: アレルギーにおけるゲノム解析と診断への応用—小児を中心に—. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第16回) (2004年5月12日, 群馬)

4、近藤直実: 小児気管支喘息の病態と治療—現状と将来—: セッション III 将来展望: 遺伝からみた発症予防 小児気道アレルギー研究会 (第11回) (2004年10月24日, 宮崎)

5、加藤善一郎, 大西秀典, 李愛蓮, 山本裕, 面家健太郎, 松隈英治, 近藤應, 深尾敏幸, 近藤直実: シンポジウム 5: アレルギーにおけるプロテオミクス解析. 日本アレルギー学会総会 (第54回) (2004年11月5日, 横浜)

6、近藤應, 深尾敏幸, 加藤善一郎, 川本典生, 寺本貴英, 金子英雄, 篠田紳司, 近藤直実: イブニングシンポジウム 5: 食物アレルギーの抗原認識と耐性獲得のメカニズム. 日本アレルギー学会総会 (第54回) (2004年11月4日, 横浜)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1、近藤直実, 松井永子, 吉川かおり, 笠原貴美子: アレルギーの病因遺伝子としてのロイコトリエン C4 合成酵素遺伝子変異の発見と臨床応用. 岐大研第14号の111 岐阜大学発明委員会 (2004)

2、近藤直実, 松井永子, 吉川かおり, 笠原貴美子: アレルギー素因を決定する遺伝子の検出法. PBM101 特許出願日 2004年9月24日 (特願 2004-276639) (株) BML (2004)

2. 実用新案登録

特になし

分担課題名：吸入ステロイド療法 (ICS) により気道過敏性が正常域まで改善した成人喘息の背景因子の調査、および ICS を減量、中止後の検討

分担研究者：秋山一男（国立病院機構相模原病院臨床研究センター長）

研究要旨

成人喘息は小児喘息と自然歴が異なり、寛解率は低く、再発率も高いと考えられている。成人喘息の長期予後についての疫学調査は少なく、治癒とはいかないまでも長期寛解が可能か否かについても不明な点が多い。また成人喘息の治療における吸入ステロイド薬 (ICS)、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LT 拮抗薬) の有効性はすでに知られていることであるが、個々の患者における治療反応性、中止可能性については十分な evidence は得られていない。本研究では成人喘息を対象とし、ICS、LT 拮抗薬を使用し、気道過敏性改善効果、気道過敏性正常域まで改善する疫学背景因子、気道過敏性正常化後治療薬、継続、減量、中止後の経過について検討した。結果、ICS 療法を行うことで Ach 気道過敏性は有意に改善し、LT 拮抗薬はこれに影響を与えなかった。また Ach 気道過敏性正常化する症例は成人発症、中高年発症、発症後早期治療症例に多いことが明らかとなった。さらに Ach 気道過敏性正常化後に ICS 中止後、30 ヶ月以降の経過ではその後の臨床的な症状悪化を認めず治癒予備群の存在が示唆された。過去の当センターのアンケート調査の結果からも成人喘息においても臨床的長期寛解群（治癒予備群）の存在が示唆されている。成人喘息においては ICS 療法により気道過敏性正常化症例が増加しているが、治療如何によって予後が規定されるのか、初診時の疫学背景因子（遺伝素因も含めて）が予後を規定するのか、未だ明らかではない。さらなる研究を必要とする。

研究協力者

釣木澤尚実、森田園子、斉藤博士、三田晴久、
粒来崇博、豊田信明、谷口正実、大友 守、前田裕二
国立相模原病院臨床研究センター

A. 研究目的

小児喘息と成人喘息では自然歴が大きく異なると考えられており、小児喘息の約 70%程度は思春期から 20 歳に至る間に無治療でも症状が認められなくなりいわゆるアウトグロウ（治癒/寛解）と呼ばれる状態になる。一方、成人喘息は小児と比較して寛解する率は低く、再発率も高い。小児のような自然治癒傾向も時にはみられるが、その頻度は低く治癒しないと報告するものが多い。成人喘息の長期予後についての疫学調査は少なく、治癒とはいかないまでも長期寛解が可能か否かについても明確な解答は得られておらずその実態は不明な点が多い。当センターでは過去に受診歴の

ある成人喘息患者に対しアンケート調査を行い寛解状態の調査を行った。アンケートを回収できた症例の 20.7%は 3 年間以上無治療で無症状であるいわゆる臨床的寛解状態にあった。一方、24.6%は治療薬の有無に関わらず一年以内に症状を認めた非寛解群であった。すなわち成人喘息にも長期寛解例が存在する可能性を示唆している。

気管支喘息の治療における吸入ステロイド薬 (ICS)、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (抗 LT 薬) の有効性は既知の事実ではあるが、個々の患者における治療反応性、中止可能性については不明である。かつて当センターでは成人喘息患者を対象とした retrospective study で、吸入ステロイド (ICS) 未使用群 (テオフィリン、経口 β 2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬などによる治療群) は ICS 使用群と比較して Ach 気道過敏性の有意な改善を認めないことを報告した。これらの結果から

も成人喘息の抗炎症薬として成人喘息における抗炎症薬としての ICS が第一選択薬であることには異論のないところである。過去に我々は ICS (特に BDP) 療法により成人発症アトピー型では小児発症と比較して有意に Ach 気道過敏性が改善することを報告した。しかし近年、BDP から FP、BUD、HFA-BDP などの ICS の質や吸入効率が改良された結果、気道過敏性改善度が増加し、特に気道過敏性正常域、すなわち $AchPC_{20}>20000\gamma$ まで改善する症例も増加しつつある。しかし、どのような症例が気道過敏性正常域まで改善するのかの詳細については不明である。さらに気道過敏性正常化後の治療薬減量の基準については十分な evidence は得られていない。

本研究班では成人喘息の治癒及び長期寛解導入の可能性をめざし、主要長期管理薬である吸入ステロイド薬とロイコトリエン受容体拮抗薬による治療反応性及び中止可能性の予知因子を解明するための疫学背景因子を行う。

本年度の研究では ICS 療法により Ach 気道過敏性が正常化した喘息患者における背景因子、その後の治療法選択 (治療継続、中止等) とその予後についての追跡調査を行い、気道過敏性試験が治療法選択の指針となりうるかを目的として、気道過敏性が正常域まで改善した成人喘息患者についての背景因子の検討について、さらに治療後 Ach 気道過敏性が正常域 ($AchPC_{20}>20000\gamma$) まで改善した症例に対し、ICS を減量、中止した後の経過を追跡し成人喘息の治癒があり得るか、また治療方法如何によって治癒が可能であるかどうかについての検討を行った。

B. 研究方法

- (1) ICS (+) 群と ICS (-) 群における Ach 気道過敏性改善の差違における検討

- 1・対象：当院外来通院中の成人喘息患者で複数回 Ach 気道過敏性検査を受検している 467 名を対象とした。

- 2・方法：ICS (+) 群 364 症例は全症例が ICS を使用 (徐放性テオフィリン製剤、経口 β 刺激薬、LT 拮抗薬の使用の有無は問わない)。ICS (-) 群 103 症例は全症例 ICS を使用せず、徐放性テオフィリン製剤、経口 β 刺激薬、LT 拮抗薬などを使用した。初診時と治療後に Ach 気道過敏性を施行した。

- (2) Ach 気道過敏性が正常域まで改善する症例の背景因子の検討

- 1・対象：当院の成人喘息患者で複数回 Ach および Hist 気道過敏性検査を受検している 288 名を対象とした。

- 2・方法：ICS を使用し、治療後 $AchPC_{20}>20000\gamma$ まで改善した正常域群 91 名、治療後 $AchPC_{20}<5000\gamma$ 以下の過敏性残存群 110 名の 2 群に分類し、疫学背景因子について検討した。

- (3) Ach 気道過敏性が正常域まで改善後、ICS 継続、減量、中止後の経過に対する検討

- 1・対象：ICS 治療後 $AchPC_{20}>20000\gamma$ まで改善した 186 例を対象とした。

- 2・方法：ICS を同量で継続した群 (継続群 66 名)、半量に減量した群 (減量群 66 名)、中止した群 (中止群 54 名) の 3 群に分類しその後の臨床経過を追跡した。

C. 研究結果

- (1) post/pre $AchPC_{20}$ は ICS (+) 群 9.3 倍、ICS (-) 群 3.9 倍と ICS (+) 群で有意に改善し ($p<0.01$)、特に ICS (-) 群では臨床的に有意な改善と考えられている 4 倍以上の改善を認めなかった (図 1)。また ICS (-) 群+LTA (+)、ICS (-) 群+LTA (-) では Ach 気道過敏性改善について有意差を認めなかった (図 2)。

- (2) 過敏性正常域群は過敏性残存群と比較して発

症年齢が高く、発症から ICS 導入までの期間が短期であった (図 3)。過敏性残存群では小児発症 (寛解なし) 喘息の割合が多かった (図 4)。

- (3) 治療後 AchPC₂₀>20000 γ まで改善した症例の初診時 AchPC₂₀ は中止群>減量群>継続群の順に軽度 (図 5) であり、中止群は減量群、継続群と比較して ICS 導入までの期間が短く、ICS 一日使用量が少なく、ICS 使用年数が短かった (図 6)。Kaplan-Meier 法における最高 60 ヶ月の経過では継続群と比較して減量群では N.S、中止群では有意に悪化した (P<0.01) が、3 群ともに 30 ヶ月以降の悪化症例を認めなかった (図 7)。また継続群の 59%、減量群 56%、中止群 50%が悪化を認めなかった (図 8)。中止群において悪化あるなしの差違については初診時の各種パラメーター、疫学背景因子で明らかな因子は認められなかった (図 9)。

D. 考察

当院の過去のアンケートによる予後調査、および今回の ICS 中止後の臨床経過の追跡より成人喘息においても長期寛解症例あるいは治癒予備群が存在する可能性が示唆された。気道過敏性の改善という視点からは ICS を使用せずにして有意な改善は得られにくく、ICS を使用せずに LT 拮抗薬を併用する治療法では気道過敏性改善効果は乏しいことが示唆された。また気道過敏性の改善する症例は発症初期に治療が開始された症例、成人発症などの疫学背景因子が示された。気道過敏性正常化後も治療を継続した群、減量群、中止群では初診時の気道過敏性、治療内容が異なっており、過敏性が正常化する症例にもさまざまな背景があることが示された。中止後、臨床症状の悪化を認めない症例が約

半数存在することから成人喘息においても少数ながら治癒予備群が存在することを示している。一方、気道過敏性正常化後も治療を継続した継続群では約 40%が臨床的悪化を認めており、このことから成人喘息には気道過敏性が正常域まで改善した後も治療が必要な群と少量、短期間で治療後治癒しうる症例の 2 群が存在する可能性を示している。喘息初診時に予後を規定できるパラメーターは現在のところ明らかではない。将来は遺伝素因も含めて、治療薬に対する反応性、長期予後の予測が可能となりテーラーメイド治療へ進展することが望まれる。

E. 結論

成人喘息では ICS 療法が抗炎症薬の主役であり、その結果、良好な臨床効果、気道過敏性改善効果が期待できる。またその結果、治癒予備群が存在することも示された。ICS 療法により気道過敏性正常化症例が増加しているが、治療如何によって予後が規定されるのか、初診時の疫学背景因子 (遺伝素因も含めて) が予後を規定するのか、未だ明らかではない。来年度は ICS 以外の薬剤 (ロイコトリエン拮抗薬) の治療反応性の heterogeneity などについて研究を進展させる予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1・論文発表

なし

2・学会発表

1・吸入ステロイド療法により気道過敏性が正常化した成人喘息ではその減量、中止が可能か? 2

釣木澤尚実、粒来崇博、西山晃好、森田園子、谷口正実、大友 守、宮崎恵理子、秋山一男

日呼誌、42 : 121, 2004

2・気道過敏性正常化成人喘息患者の吸入ステロイド

(ICS)減量・中止後悪化症例に対する再治療後の効果の検討

釣木澤尚実、粒来崇博、西山晃好、豊田信明、前田裕二、大友 守、森田園子、谷口正実、宮崎恵理子、秋山一男

アレルギー、53 : 996, 2004

3. 吸入ステロイド(ICS)療法により気道過敏性が正常化した成人喘息の減量、中止後の検討

釣木澤尚実、粒来崇博、西山晃好、豊田信明、前田裕二、大友 守、森田園子、谷口正実、宮崎恵理子、秋山一男

アレルギー、53 : 997, 2004

图 1

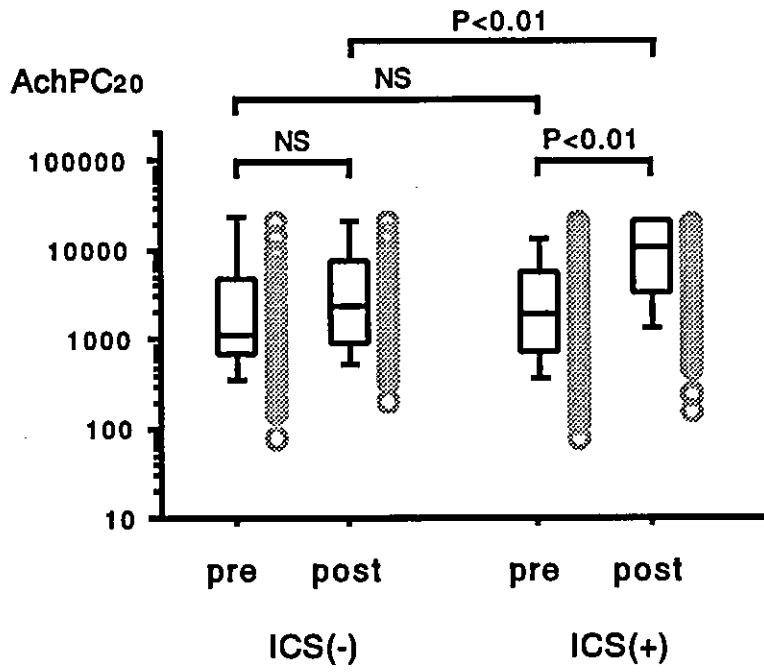


图 2

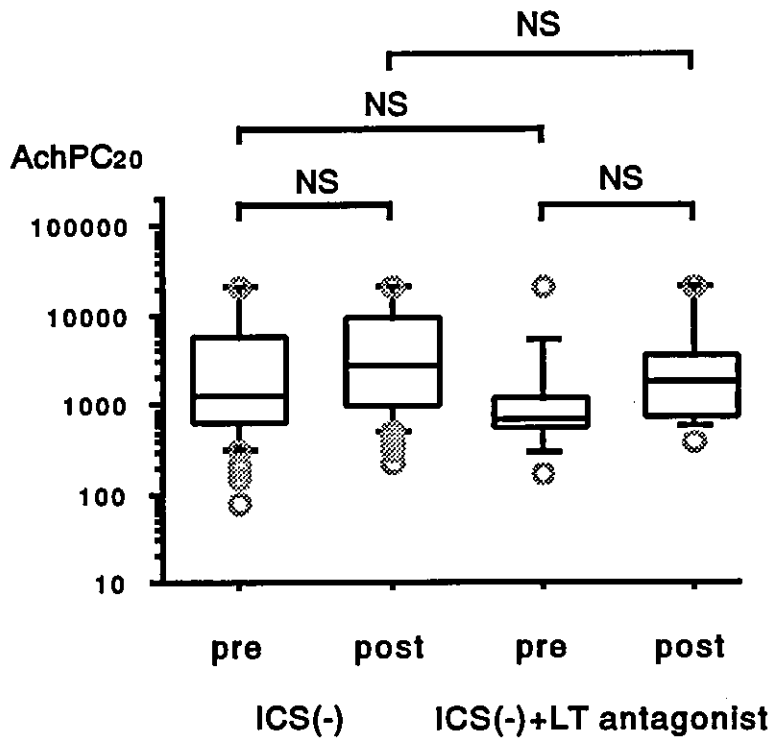
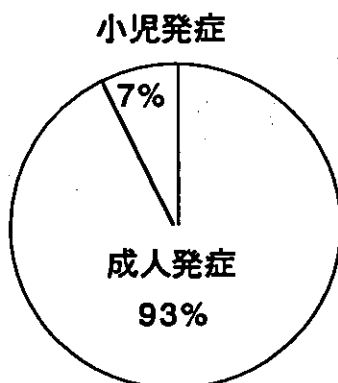


図 3

病型	正常域群	過敏性残存群	p value
	AchPC ₂₀ >20000 γ N=28	AchPC ₂₀ <5000 γ N=23	
発症年齢(歳) (現年齢)	41.2 \pm 15.2 (平均47.7)	29.0 \pm 19.4 (平均42.1歳)	p<0.05
FEV1(%)	65.9 \pm 13.2	62.4 \pm 12.8	N.S
発症→初診時 (年)	5.4 \pm 7.8	7.7 \pm 9.8	p<0.01
ICS導入までの 期間(年)	8.1 \pm 9.3	21.5 \pm 17.2	p<0.01
ICS一日使用量 (BDP換算(μ g))	834.1 \pm 371.9	672.6 \pm 286.3	N.S
ICS 使用期間 (年)	3.4 \pm 3.0	3.9 \pm 2.5	N.S

図 4

正常域群
AchPC₂₀>20000 γ



過敏性残存群
AchPC₂₀<5000 γ

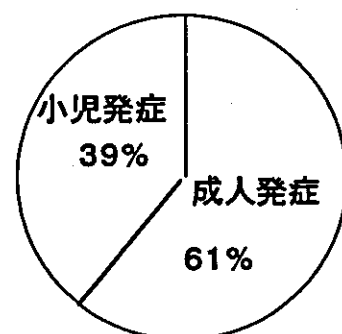


図5

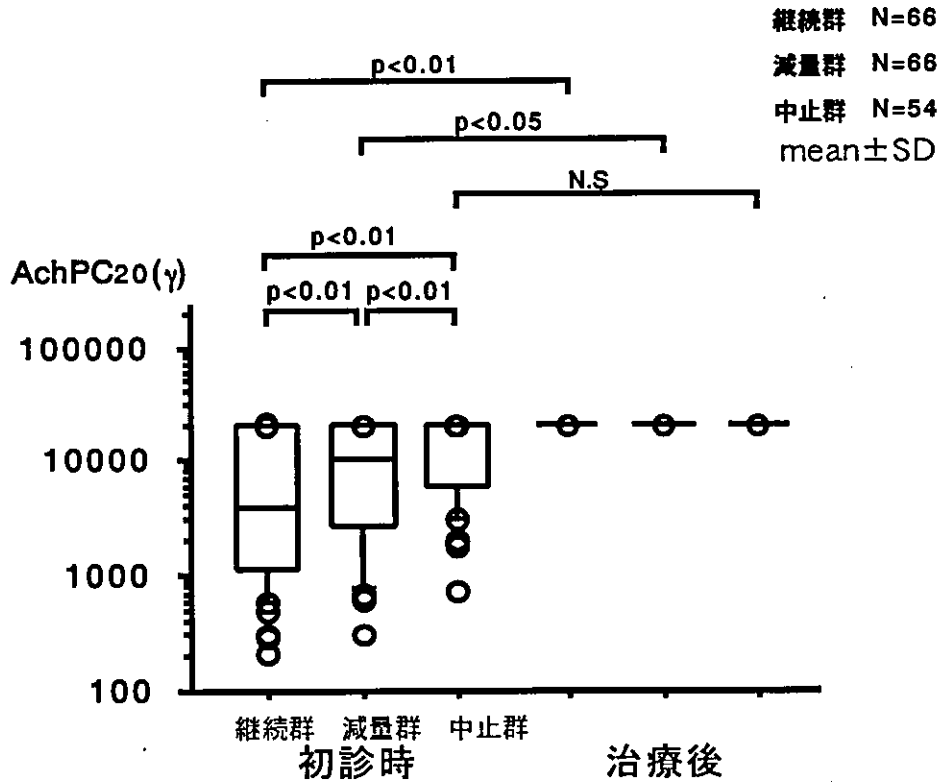


図6

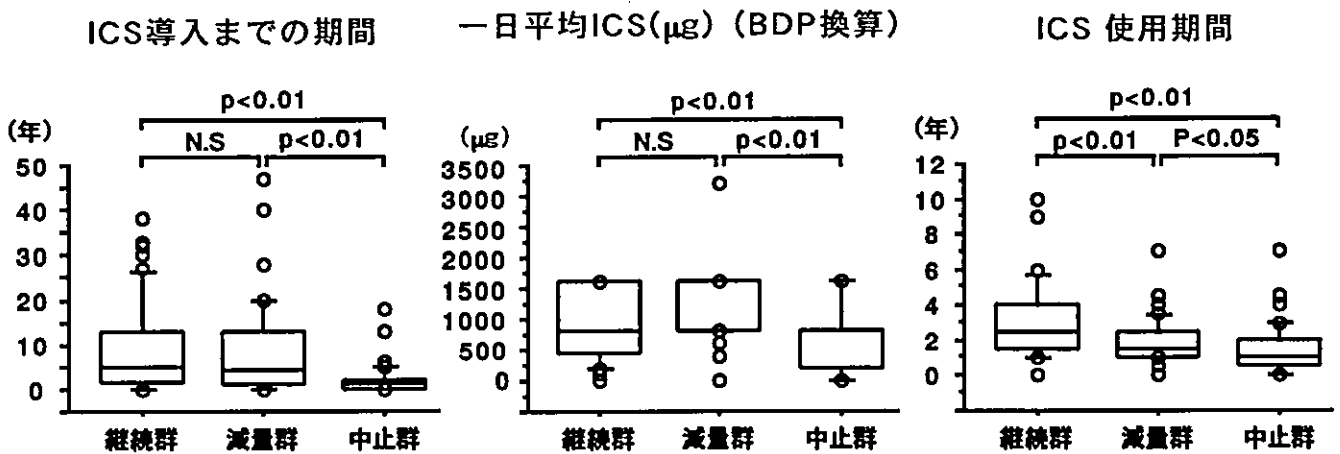
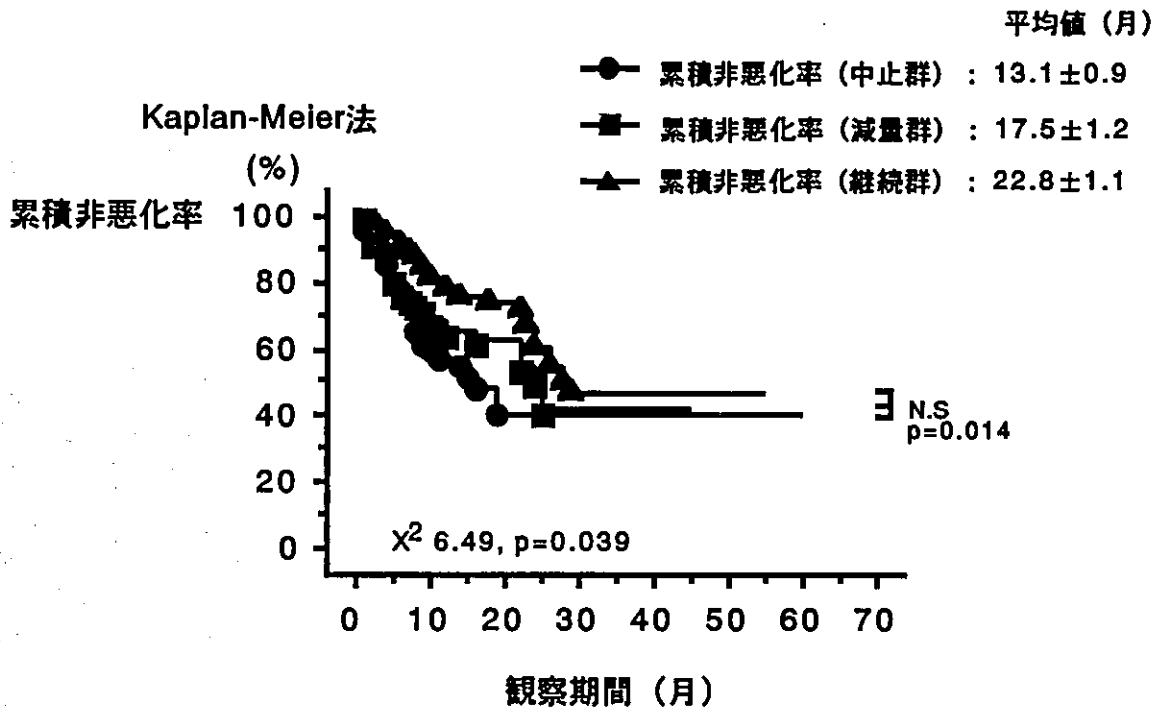


図7



中止群: hazard ratio 1.98, 95CI [1.15, 3.42], $p=0.014$
 減量群: hazard ratio 1.50, 95CI [0.89, 2.55], N.S

図8

