

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  
テラーメイド治療法の確立に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究年度  
終了報告書

主任研究者 近藤直実

平成 19 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究年度終了報告書

- アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立およびテーラーメイド治療法の  
確立に関する研究 ..... 1  
近藤直実

## II. 分担研究年度終了報告書

- 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 ..... 5  
(分担研究者 近藤直実)
- 2 成人喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬と吸入ステロイド薬の  
治療反応性と中止可能予知因子の解明 ..... 9  
(分担研究者 秋山一男)
- 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 ..... 15  
(分担研究者 大田 健)
- 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 ..... 19  
(分担研究者 赤澤 晃)
- 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 ..... 23  
(分担研究者 山口悦郎)
- 6 食物アレルギー児の解析に基づくテーラーメイド医療開発 ..... 27  
(分担研究者 海老澤元宏)
- 7 細胞反応性に基づく食物アレルギー管理のテーラーメイド化に関する研究 ..... 31  
(分担研究者 藤澤隆夫)
- 8 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 ..... 39  
(分担研究者 松井永子)

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 43

## IV. 研究成果の刊行物・別冊 ..... 47

# I. 総括研究年度終了報告書

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系研究科 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及び DNA チップ (アレイ) 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、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、確立できた。(2) 遺伝子発現変化を系統的に検出するための DNA チップ (アレイ) の開発が進められた。(3) 抗アレルギー薬、抗喘息薬について吸入ステロイド薬、テオフィリン製剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬、Th2 サイトカイン抑制薬について、治療反応予測因子、中止予測因子について検討し、画期的成果が得られた。食物アレルギーについても検討した。(4) 気管支喘息のテーラーメイド治療管理法のための手引き (付. 食物アレルギーを含む) を作成した。(5) 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ことが示された。

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
- 海老澤元宏 (独) 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部 部長
- 藤澤隆夫 (独) 国立病院機構三重病院 臨床研究部 部長
- 松井永子 岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 兼任講師

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及び DNA チップ (アレイ) 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。

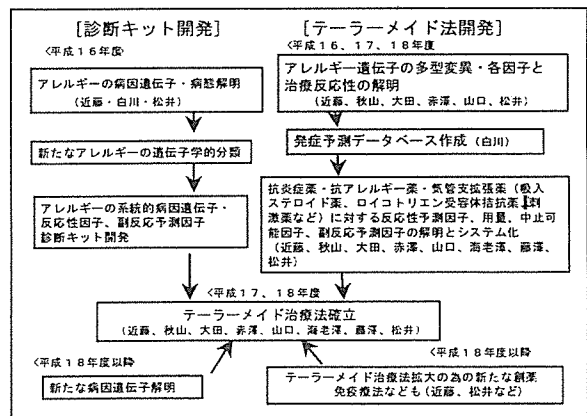
A. 研究目的

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

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。(2) 加えて DNA チップ(アレイ)の開発にも着手した。これを気管支喘息を中心にアレルギー疾患に適用した。(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（ $\beta_2$  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。⑤食物アレルギーについて検討を行った。(4) 気管支喘息のテーラーメイド治療管理法のための手引き（付、食物アレルギーを含む）を作成した。(5) 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。

(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、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。

(2) 遺伝子発現変化を系統的に検出するための DNA チップ（アレイ）の開発を進めた。

(3) 抗アレルギー薬、抗喘息薬、食物アレルギーについて、①Th2 サイトカイン抑制薬である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- $\gamma$  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 遺伝子多型に加えて LTC4S 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。②成人喘息の寛解・治癒予測因子は喘息初診時の良好な肺機能、気道過敏性、局所の好酸球性炎症が軽度などが挙げられる。また成人喘息の第 2 選択薬としての LTRA の治療反応性予測因子としては尿中 LTE4 高値、好酸球上の LT1 受容体発現頻度低下症例であった。③小児気管支喘息患者を対象として、メサコリン気道過敏性試験を実施して PC20 が 0.5mg/ml 以上の者が 75%であり、吸入ステロイド薬を中止して 16 ヶ月後に全く症状がなかったのは 71%、間欠型までで維持できたのは 91.8%であった。予後を予測する因子は見つかっていないが吸入ステロイド薬は適切に使用されれば中止することができることがわかった。④CYP1A2 遺伝子 5' プロモーター領域に位置する一塩基多型(SNP)である-3594 (G/T)は、血清テオフィリン濃度のクリアランス値および半減期と有意な相関を示した。また-3860 (A/G)は半減期と有意な相関を示した。一方テオフィリン代謝の一部を担っている CYP3A4 の 3 つの SNP は、いずれのテオフィリン代謝指標とも相関を示さなかった。以上よりテオフィリン代謝は、確かに CYP1A2 の影響下にあることが示唆された。⑤食物アレルギーについて遷延化する危険因子として、アナフィラキシーショック既往歴、アトピー性皮膚炎の遷延、抗原特異的 IgE 値高値、総除去品目数が多い事が挙げられた。⑥食物抗原誘発の好塩基球 CD203c 発現定量は即時型食物アレルギーの診断に有用であり、テーラーメイド化した食物アレルギー管理に応用できると考えられ





## Ⅱ. 分担研究年度終了報告書



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系研究科 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）を遺伝子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- $\gamma$ 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、LTC4S 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。両者による多重ロジスティック解析では有効の予測率は80%であった。

研究協力者

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

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。

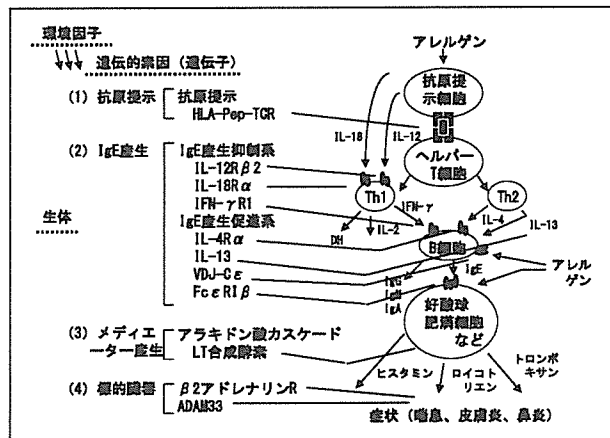


図1 新たなアトピーの遺伝子学的分類 (Kondo, N)

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) を遺伝子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(IL-4, IL-5, IL-12, IFN- $\gamma$ )を測定した。また、投与前後の末梢血中の好酸球数、IgEについても比較検討した。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- $\gamma$ 産生量は、投与後に明らかに増加しており、その変化量は有意確率 0.0001 であった (表 1)。

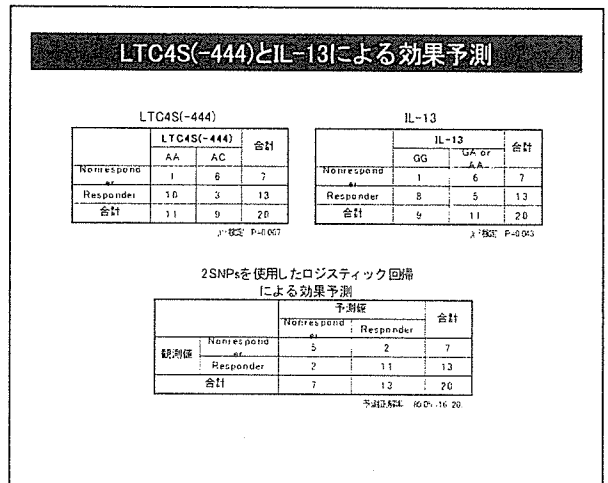
表 1 トシル酸スプラタスト投薬前後のサイトカインの動向 Pearsonの相関係数

**Pearsonの相関係数相関 (全項目P値順)**

変数	vs. 変数	相関	変数	有意確率
IL-5: 投与後	IL-5: 投与前	0.662	14	0.0001
IFN- $\gamma$ : 投与後	response	0.843	15	0.0001
IgE: 投与後	IgE: 投与前	0.684	10	0.0007
IL-4: 投与後	IgE: 投与前	0.606	10	0.0049
IL-4: 投与前	IgE: 投与後	-0.600	10	0.0055
IL-12: 投与後	IL-12: 投与前	0.665	6	0.0055
IL-12: 投与前	IFN- $\gamma$ : 投与前	0.639	6	0.0093
IFN- $\gamma$ : 投与前	IFN- $\gamma$ : 投与後	0.638	15	0.0104
IgE: 投与後	Eo: 投与前	0.906	6	0.0124
IL-4: 投与後	IgE: 投与前	0.688	11	0.0197
IgE: 投与後	Eo: 投与前	0.679	6	0.0210
IFN- $\gamma$ : 投与後	Eo: 投与後	0.976	4	0.0223
IgE: 投与前	Eo: 投与後	0.681	6	0.0275
IL-4: 投与後	IL-4: 投与前	0.622	12	0.0307
IgE: 投与後	IgE: 投与前	-0.671	10	0.0336
IFN- $\gamma$ : 投与後	IFN- $\gamma$ : 投与前	0.547	15	0.0347
IL-5: 投与前	IL-4: 投与後	0.604	12	0.0376
IgE: 投与後	Eo: 投与後	-0.562	4	0.0376
IL-4: 投与後	IL-4: 投与前	-0.581	12	0.0426
IL-5: 投与後	IL-5: 投与前	-0.499	14	0.0495
IL-4: 投与後	IgE: 投与前	-0.555	11	0.0763
IL-5: 投与前	IL-4: 投与後	0.529	12	0.0770
IgE: 投与前	Eo: 投与後	-0.915	4	0.0647
IL-5: 投与後	Eo: 投与前	0.906	4	0.0916
IFN- $\gamma$ : 投与後	response	0.445	15	0.0966
IL-12: 投与後	IFN- $\gamma$ : 投与後	0.581	6	0.1309
IL-12: 投与前	Eo: 投与後	0.979	3	0.1311
Eo: 投与後	Eo: 投与前	-0.667	4	0.1334
IL-12: 投与前	IFN- $\gamma$ : 投与後	0.539	6	0.1499
IFN- $\gamma$ : 投与前	Eo: 投与後	0.641	4	0.1559
IL-5: 投与後	IL-4: 投与後	0.433	12	0.1595
IFN- $\gamma$ : 投与前	IgE: 投与前	-0.454	11	0.1609
IL-12: 投与前	IgE: 投与前	-0.533	6	0.1742
IgE: 投与前	response	0.435	11	0.1811
IL-5: 投与後	IgE: 投与後	0.447	10	0.1957
IL-12: 投与後	IFN- $\gamma$ : 投与後	0.510	6	0.1971

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。LTC4S A-444C 多型の野生型はトシル酸スプラタスト有効例が多く  $p = 0.007$  で有意に症状改善度と関連していた。

表 2 LTC4S(-444)とIL-13による効果予測



また、IL-13 遺伝子多型も  $p=0.127$  でトシル酸スプラタスト有効性と関連する傾向を示していた。両者を用いた多重ロジスティック解析による予測率は 80% であった。(表 2)

(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。 $\beta$ 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阻害する結合分子を明らかにした (図 2)。

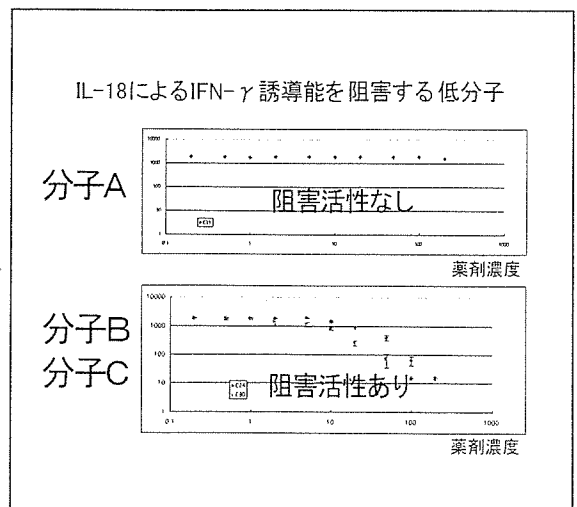


図 2 阻害する低分子

#### 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。

#### 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、医療経済的にも非常に重要であると思われる。テーラーメイド治療のための情報がさらに得られた。さらには、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. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

<論文発表>

1. Kawamoto N, Kaneko H, Takemura M, Seishima M, Sakurai S, Fukao T, Kasahara K, Iwasa S, Kondo N. Age-related changes in intracellular cytokine profiles and Th2 dominance in allergic children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 17:125-33(2006)
2. Matsukuma E, Kato Z, Omoya K, Hashimoto K, Li A, Yamamoto Y, Ohnishi H, Hiranuma H, Komine H, Kondo N. Development of fluorescence linked immunosorbent assay (FLISA) for high throughput screening (HTS) of interferon-gamma. *Allergology International*. 55: 49-54(2006)
3. Kaneko H, Matsui E, Shinoda S, Kawamoto N, Nakamura Y, Uehara R, Matsuura, Morita M, Tada H, Kondo N. Effects of dioxins on the quantitative levels of immune components in infants *Tox Ind. Health*. 22:131-136(2006)
4. Kaneko H, Matsui E, Asano T, Kato Z,

Teramoto T, Aoki M, Kawamoto N, Lian LA, Kasahara K, Kondo N. Suppression of IFN-gamma production in atopic group at the acute phase of RSV infection. *Pediatr Allergy Immunol*. 17:370-375(2006)

5. Kato Z, Asano T, Kondo N. Inosiplex affects the spectra of proton magnetic resonance spectroscopy in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*. 21:177-178. (2006)

6. Kaneko H, Isogai K, Kondo M, Hosoi K, Asono T, Funato M, Kondo N. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with relapsed pleuropulmonary blastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 28:383-385(2006)

7. Teramoto T, Fukao T, Tomita Y, Terauchi Y, Hosoi K, Matsui E, Aoki M, 19, 19, Kondo N, Mikawa H. Pharmacokinetics of Beclomethasone Dipropionate in an Hydrofluoroalkane-134a Propellant System in Japanese Children with Bronchial Asthma. *Allergology International* 55: 317-320(2006)

8. Kondo N, Katsunuma T, Odajima Y, Morikawa A. A Randomized Open-Label Comparative Study of Montelukast Versus Theophylline Added to Inhaled Corticosteroid in Asthmatic Children. *Allergology International*. 55: 287-293(2006)

<学会発表>

1. Kondo N: 国際学会シンポジウム: Symposium: Molecular Mechanism of Th1・Th2 Imbalance and Hygiene Hypothesis. 26th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum (2006年5月8日, Malta)
2. Kondo N: 国際学会シンポジウム: Symposium: Genetic factors and environmental in allergy. KAAACI-WAO Joint Congress 2006 & the 9<sup>th</sup> WPAS (2006年11月5日, 韓国)
3. 近藤直実: 教育講演 10: 「アレルギー発症における遺伝子と環境」. 日本アレルギー学会 (第56回) (2006年11月4日, 東京)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

近藤直実，松井永子，金子英雄，青木美奈子，近藤應：遺伝子多型を利用した抗アレルギー薬の感受性予測方法（特許出願中）：平成17年度

### 2. 実用新案登録 特になし

### 3. その他 特になし

分担課題名:成人喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬と吸入ステロイド薬の治療反応性と  
中止可能予知因子の解明

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

成人喘息に長期寛解・治癒があり得るかどうかにあつての明確な回答は得られていない。当センターにおけるこれまでの臨床研究から吸入ステロイド(ICS)療法によりアセチルコリン(Ach)気道過敏性が正常化した症例でICSを含めたすべての治療薬を中止し、30ヶ月以上の経過を追跡できた症例では、その後の臨床的悪化を認めなかった。この結果より成人喘息には少なくとも長期寛解症例が存在することが示された。寛解予備群の予知因子としては喘息初診時の気道の好酸球性炎症が軽度(喀痰好酸球 $\leq$ score 1)、末梢気道病変が軽度(%V50, %V25 $\geq$ 80%)、Ach気道過敏性が軽度(AchPC<sub>20</sub>>10000mg/ $\mu$ L)、ICS治療期間が短期間(1年以内)である、などが挙げられる。また成人喘息の治療の第2選択薬としてのロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)は約2/3症例がresponderであるが、responder群はnon-responder群と比較して、使用前の尿中LTE4が高く(207.2 vs 88.1 (pg/mg cre), p<0.01)、CysLT1受容体の発現頻度が低かった(58.1 vs 85.9(%), p<0.01)。さらにCysLT1受容体発現頻度(%)のCut off値は60%で感度0.50、特異度0.92であり、尿中LTE4のCut off値は150 pg/mg creで感度0.72、特異度0.78であった。以上より成人喘息においては、喘息初診時の臨床成績、および治療経過から将来の寛解・治癒予備群が予測可能となりうること、LTRA使用前の尿中LTE4、好酸球のLT1受容体発現頻度の測定は、治療反応性を予測できる可能性があり、将来のテーラーメイド療法への応用が可能である。

研究協力者

釣木澤尚実、斉藤博士、三田晴久、粒来崇博、  
押方智也子、関谷潔史、小野恵美子、谷口正実、  
谷本英則、福富友馬、大友守、前田裕二  
(国立病院機構相模原病院 臨床研究センター)

A. 研究目的

成人喘息に治癒は存在するかあるいは少なくとも長期寛解があり得るかどうかにあつての明確な回答は得られていない。当センターにおけるこれまでの疫学調査では、成人喘息の一部に3年間以上無治療で無症状である臨床的寛解状態が得られる症例が存在すること、また初年度の研究では吸入ステロイド(ICS)を使用しない成人喘息患者ではAch気道過敏性が臨床的改善を認めないこと、またAch気道過敏性が正常域(すなわちAchPC<sub>20</sub>>20000 $\mu$ g/mL)まで改善しない症例において治療薬を中止すると89.4%の症例が平均7.63 $\pm$ 0.9ヶ月で臨床症状の悪化を認めたことを報告した。成人喘息の治療においてICSは抗炎症薬としての長期管理薬として必要不可欠な薬剤

である。近年、ICSの質や吸入効率が改善された結果、臨床症状だけでなくAch気道過敏性が正常域まで改善する症例が増加していることが明らかとなり、これらの症例を対象としてICSを継続、減量、中止後の経過を追跡した。その結果、30ヶ月間以上経過を観察できた中止群の症例では臨床症状およびAch気道過敏性の悪化を認めなかった。この結果からAch気道過敏性正常化した成人喘息症例では治療薬中止後、長期間悪化を認めない治癒予備群が存在することが明らかとなった。しかし治癒予備群の予測、予知法については、未だ確立されたものはない。そこで本年度の研究では研究1としてAch気道過敏性が正常化した成人喘息患者263症例を対象とし、喘息初診時の背景因子および治療内容からこれらの寛解・治癒予備群の予知因子について検討した。

ガイドラインによりICSが長期管理薬として第1選択薬であるという位置づけが明確になってきた一方で、経口抗炎症薬として位置づけられているロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)による治療が治癒または長期寛解に結びつくのかにどうにかについては未だ明確な回答はなく、またLTRA使用の適応基準についても十分なevidenceは存在しない。昨年度の研究では成人喘息患者でICSを使用している症例を対象

とし、第二選択薬としてLTRAを併用し、治療前後で末梢血好酸球におけるLTC<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>、E<sub>4</sub>のレセプターであるCysLT<sub>1</sub>受容体の発現頻度および尿中ロイコトリエンLTE<sub>4</sub>の測定を行い、これらのパラメーターがLTRAの治療反応性予測因子となりうるかどうかについて検討した。その結果、LTRA responder群はLTRA治療前の尿中LTE<sub>4</sub>が高く、好酸球のLT<sub>1</sub>受容体の発現頻度が低いことが明らかとなった。本年度の研究では研究2としてこれらのパラメーターのCut off値を検討し、将来の臨床応用、すなわちテーラーメイドに応用できるかどうかについて検討した。

#### A. 研究方法

研究1・対象と方法：ICSを使用し臨床症状が消失しかつAchPC<sub>20</sub>>20000μg/mlまで改善した当院の成人喘息患者263例のうち同量のICSを継続した継続群76症例、半分量に減量した減量群92症例、ICSをすべて中止した中止群95症例の予後をKaplan-Miere法で解析した。継続群は約半数がICSのみ、半数はテオフィリン、LABA、LTRA、抗コリン薬を使用していた。悪化の定義は臨床症状（夜間の咳、喘鳴）が週1回以上、βMDIの使用が月2回以上のいずれかを認めた場合を悪化とした。さらに治療薬をすべて中止した95症例を対象とし臨床経過を追跡し、悪化群、非悪化群の初診時の背景因子から、寛解予知因子となりうるかどうかについてCut off値を検討した。

研究2・対象と方法：成人喘息患者136症例を対象とし、①ICS(FP, BUD)群、39症例、②ICS+LTRA群：responder群、68症例、③ICS+LTRA群：non-responder群、29症例の治療前の末梢血好酸球のCysLT<sub>1</sub>受容体の発現、および尿中ロイコトリエンLTE<sub>4</sub>の測定を行い、治療効果と対比した。また治療効果予測となる尿中LTE<sub>4</sub>および、CysLT<sub>1</sub>受容体発現頻度のCut off値について検討した。responder、non-responderの定義はLTRA responder群を①自覚症状（咳嗽、喀痰、呼吸困難感、喘鳴の減少、消失）の改善、②PEFの10%以上の増加、③βMDIの使用回数の低下のいずれかひとつ以上を認めた症例、LTRA non-responder群を上記のいずれも認めない症例と定義した。

#### CysLT<sub>1</sub>受容体と尿中LTE<sub>4</sub>の測定方法

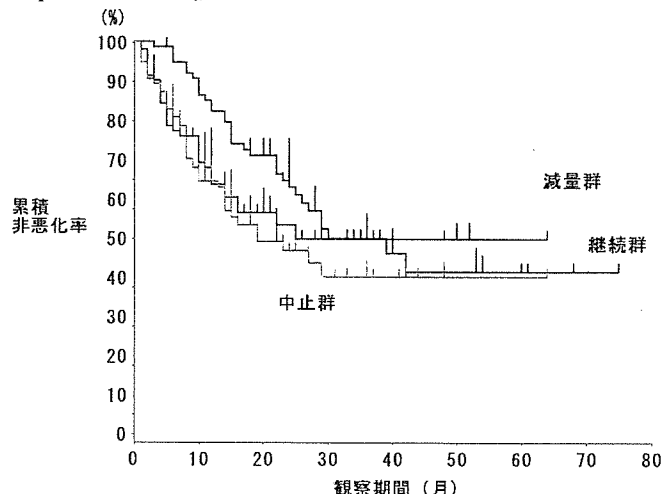
1・末梢血好酸球のCysLT<sub>1</sub>受容体の発現：末梢血からPercoll不連続比重勾配遠心法で好酸球を分離、フォルマリン固定後、細胞膜透過性を亢進し、抗CysLT<sub>1</sub> receptor抗体(Cayman)と反応させFACSを用いて陽性細胞比率を測定した。

2・尿中ロイコトリエンLTE<sub>4</sub>の測定：高速液体クロマトグラフィーで精製したのちEIAで測定した。

#### C. 研究結果

##### 研究1・

図1 ICS継続、減量、中止後の臨床経過 Kaplan-Miere法



観察期間（最高75ヶ月）中、継続群、平均観察期間17.5±9.6ヶ月で44.7%、減量群7.5±5.9ヶ月で39.1%、中止群8.9±6.9ヶ月で46.3%が臨床症状の悪化を認めた（図1）。30ヶ月以上の観察期間で臨床症状が悪化した症例は認めなかった。

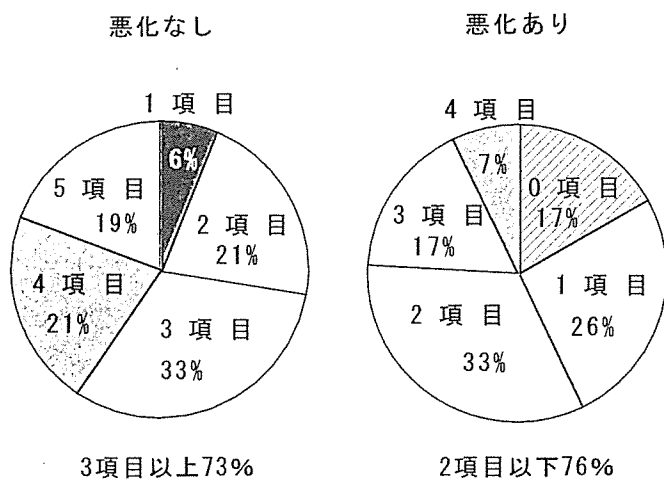
中止群の悪化群44症例、非悪化群51症例の検討では平均観察期間はそれぞれ12.6±9.1、26.2±15.4（月）であった。非悪化群は悪化群と比較して初診時の喀痰中好酸球が低値（1.7 vs 2.4(score), p=0.029）、%V50、%V25が高値（%V50: 89.4 vs 73.0, p=0.019, %V25: 79.2 vs 63.8, p=0.039）、AchPC<sub>20</sub>が高値（13152.2 vs 6698.2 (μg/ml), p<0.01）、発症からICS導入までの期間（4.3 vs 6.5 (year), NS）有意差は認めなかったが、ICS使用期間が短期間であった（1.6 vs 2.8 (year), p<0.01）（表1）。

表1 中止群95症例の背景因子

	悪化あり N=44	悪化なし N=51	
現年齢(才)	49.9±15.0	53.2±13.8	N.S
M/F	12/32	17/34	N.S
発症年齢(才)	37.3±18.4	44.2±17.9	N.S
A/NA	25/19	20/31	N.S
IgE R1ST	147.2±139.0	111.4±122.4	N.S
末梢血好酸球(%)	5.8±4.3	6.5±9.3	N.S
喀痰好酸球(Score)	2.5±1.4	1.7±1.4	P=0.029
初診時FEV1(%)	71.6±12.3	73.8±17.6	N.S
%FEV1	82.3±17.3	88.9±16.7	N.S
%V50	73.0±31.8	89.4±31.1	P=0.019
%V25	63.8±35.0	79.2±32.6	P=0.039
AchPC20(μg/mL)	6698.8	13152.2	P<0.01
HistPC20(μg/mL)	3176.8	4786.3	N.S
ICS導入までの期間(年)	6.5±8.1	4.3±10.1	N.S
ICS一日使用量 (CFC-BDP換算μg)	795.5±410.3	713.7±414.3	N.S
ICS使用年数(年)	2.8±2.2	1.6±1.8	P<0.01

これらのパラメーターのCut off値を検討すると、喀痰好酸球数Score≤1、感度0.37、特異度0.89、Odds ratio 4.49、p<0.05、初診時%V50≥80%、感度0.31、特異度0.85、Odds ratio 3.09、p<0.05、初診時%V25≥80%、感度0.68、特異度0.71、Odds ratio 5.37、p<0.01、初診時AchPC<sub>20</sub>≥10000μg/ml、感度0.46、特異度0.83、Odds ratio 4.10、p<0.01、であった。さらに図2に示すように寛解予知因子の5項目のうち何項目を満たすかどうかを検討すると、悪化なし群では3項目以上が73%を示し、0項目の症例は存在しなかった。一方、悪化あり群では2項目以下が76%であり、0項目の症例が17%存在した。

図2 5項目(喀痰好酸球≤score 1、%V50≥80%、%V25≥80%、AchPC<sub>20</sub>>10000μg/mL、ICS治療期間が1年以上)の陽性数



研究2・1・ICS単独群:LTRA responder群:LTRA non-responder群の現年齢、発症年齢、罹病期間、病型、血清IgE値、初診時%FEV1は有意差を認めなかった。ICS一日使用量(BDP換算)はICS単独群:LTRA responder群:LTRA non-responder群でそれぞれ平均1296±735:1598±813:1342±765(μg)あり、3群間では有意差は認めなかった。また3群ともに90%以上がStep4症例であった。またLTRAの平均使用期間はLTRA responder群(8.1±7.0ヶ月)、LTRA non-responder群(4.8±3.4ヶ月)で有意差は認めなかった。2・ICS+LTRA responder群はICS+LTRA non-responder群と比較してCysLT1受容体の発現頻度が低く(58.1 vs 85.9(%), p<0.01)(図3)、尿中LTE4は高かった(207.2 vs 88.1 (pg/mg cre), p<0.01)(図4)。

図3・LTRA治療前の末梢血好酸球に発現するCysLT1受容体発現頻度

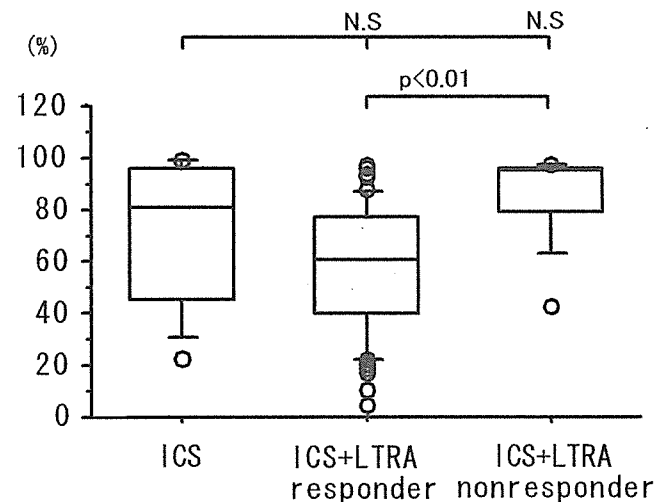
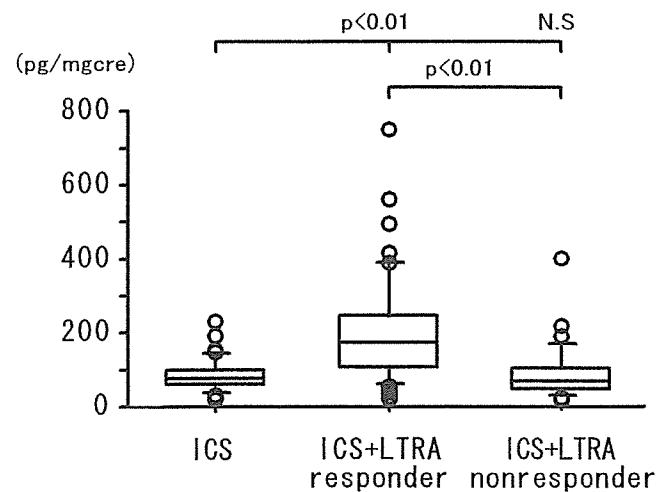


図4・LTRA治療前の尿中LTE4



3・CysLT1 受容体発現頻度 (%) の ROC curve を図 5 に、尿中 LTE4 の ROC curve を図 6 に示す。Cut off 値は 60% で感度 0.50、特異度 0.92、Odds ratio 12.0、 $p < 0.05$  であり、尿中 LTE4 Cut off 値は 150 pg/mg cre で感度 0.72、特異度 0.78、Odds ratio 9.75、 $p < 0.01$  であった。

図 5・好酸球に発現する CysLT1 受容体の発現頻度の ROC curve

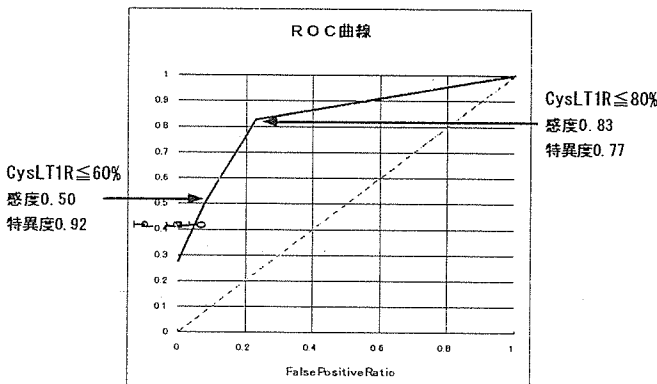
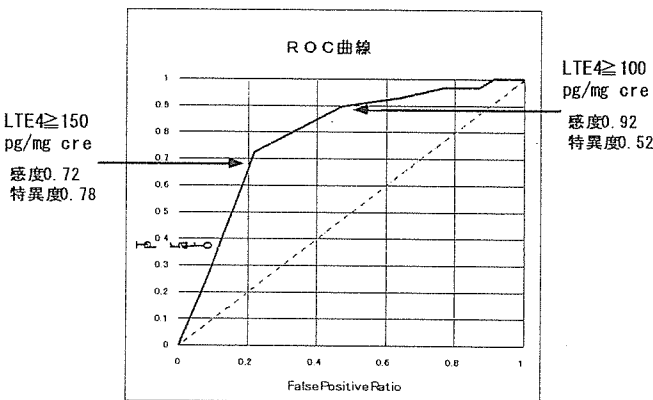


図 6・尿中 LTE4 の ROC curve



#### D. 考察

成人喘息に寛解・治癒はありうるかどうかについては未だに不明な点が多い。これまでの我々の retrospective な臨床成績から Ach 気道過敏性が正常化した成人喘息で、FP200 μg (BUD400 μg) 以下の ICS を使用し臨床症状の消失した症例を対象とし ICS を含めたすべての治療薬を中止し、経過を追跡すると 30 ヶ月以上経過を追跡できた症例では臨床症状の悪化、Ach 気道過敏性の悪化を認めなかった。また寛解・治癒予備群は治療薬を中止するまでの ICS 治療期間が短期間であった。この結果は過去に我々が報告した成人喘息の予後調査 (論文 1 参考) の内容を反映し、成人喘息においても少なからず寛解・治癒

予備群が存在することを示しており、かつ今回の結果から喘息初診時の背景因子からある程度予測が可能であることを示している。このことは将来のテーラーメイド治療に応用が可能、すなわち初診時の臨床所見が軽症である症例は少量 ICS かつ短期間で寛解導入が可能となることを示している。

また昨年度の本研究において、LTRA の responder は成人喘息患者の約 2/3 の症例が有効であり、responder 症例の使用前の検査所見は尿中 LTE4 高値、好酸球上の CysLT1 受容体発現頻度低下であることが明らかとなった。本年度の研究結果から尿中 LTE4、CysLT1 受容体発現頻度の Cut off 値を求めることにより、使用前に LTRA の responder を選出することが可能になりテーラーメイド療法の具体的な指針が作られたと考えられる。また同一症例における尿中 LTE4 と CysLT1 受容体発現頻度は負の相関 ( $R = -0.39$ ,  $p < 0.01$ ) を示すため、どちらか一方の測定でも予測が可能である。

#### E. 結論

成人喘息の寛解・治癒予測因子は喘息初診時の良好な肺機能、気道過敏性、局所の好酸球性炎症が軽度などが挙げられる。また成人喘息の第 2 選択薬としての LTRA の治療反応性予測因子としては尿中 LTE4 高値、好酸球上の LT1 受容体発現頻度低下症例であり、将来のテーラーメイド療法への応用が可能であると考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1・論文発表

釣木澤尚実、秋山一男、他。成人喘息受診中断例の予後の検討—無治療無症状継続群と有症状群との比較検討。アレルギー、55:115-125、2006

2・釣木澤尚実、秋山一男。

小児喘息の成人へのキャリアオーバーの予防  
小児科、48:25-35、2007

##### 2・学会発表

1・Prognosis in adult asthmatics stopping all medications after normalization of bronchial hyper-responsiveness by inhaled corticosteroid therapy. Naomi Tsurikisawa, Kazuo Akiyama, et al. Am J Resp Crit Care Med 173: A664, 2006

2・成人喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) の治療反応性の予測因子に関する検討。釣木



澤尚実、秋山一男、他。アレルギー55：442、2006  
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患者の治療中止後の経過についての検討。釣木澤尚実、秋山一男、他。日呼学会誌 54：970、2006  
4・成人喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)の治療反応性の予測因子(CysLT1受容体、尿中LTE4)に関する検討。釣木澤尚実、三田晴久、斉藤博士、秋山一男、他。第2回バイオマーカー研究会、2006

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

- 1、特許出願 特になし
- 2、実用新案登録特になし
- 3、その他 特になし

分担課題名: 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 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨

気管支喘息ではアレルギー性気道炎症が病態の中心にあるが、抗炎症薬である吸入ステロイド薬の治療反応性を予測する指標は乏しく、遺伝子多型 (SNP) との関連を検討した報告は少ない。我々は、吸入ステロイド薬の治療反応性予測因子を見出すことを目的として、至適用量にもとづく臨床効果と遺伝子多型との関連を検討した。

喘息専門施設で診療中の気管支喘息患者より、遺伝子解析の同意を取得後に血漿を採取し、単核球分画より DNA を採取した。診療はすべて喘息専門施設で行われており、情報収集時の吸入ステロイド使用量を至適用量とした。平成 17~18 年度に 15 の遺伝子多型 (SNP) について解析し、吸入ステロイドの至適用量との関連を検討した。

吸入ステロイド単独投与 (BDP-CFC 相当 800  $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下) のみで一秒率が 70% 以上に達している群を反応良好群 ( $n = 59$ )、高用量吸入ステロイド (1600  $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下) + 併用薬を用いても一秒率が 70% 未満である群を反応不良群 ( $n = 59$ ) と定義したところ、MIF G-173C において有意な SNP 頻度の差を認め ( $p = 0.0111$ )、反応良好群で有意に C allele 頻度が多かった。

また、血漿 MIF 濃度を ELISA 法にて測定し、多型との関連を検討した。既報のごとく、血漿 MIF 濃度は GG (野生型) < GC < CC の順であった。また、経口ステロイド内服患者は MIF 濃度が高値をとる傾向が認められたが、GG 群では経口ステロイド内服患者で MIF 濃度が高値をとるのに対し、GC/CC 群では経口ステロイド内服患者でも MIF 濃度が上昇していなかった。MIF は向炎症性サイトカインであり、喘息を含む種々の炎症性疾患で高値をとることが報告されている。反応良好群で有意に C allele 頻度が多かった背景として、C allele を持つとステロイド投与後にも MIF 濃度が上昇しにくいことが関連している可能性が示唆されたが、その機構の詳細な解析は今後の検討課題である。

以上から、MIF G-173C SNP において GG (野生型) は吸入ステロイド抵抗性患者が多く、吸入ステロイドの治療反応性予測において、MIF G-173C SNP の検討が有用である可能性が示唆された。

研究協力者

長瀬洋之 (帝京大学医学部内科講師)

足立哲也 (帝京大学医学部内科講師)

A. 研究目的 気管支喘息ではアレルギー性気道炎症が病態の中心にあり、吸入ステロイド薬は最も抗炎症作用が期待できる薬剤である。しかしながら、吸入ステロイドに対する治療反応性をあらかじめ予測する指標は乏しく、喀痰中の好酸球比率などが報告されているのみであり、遺伝子

多型 (SNP) との関連を検討した報告は少ない。本研究班は、病因・病態および治療反応性予測因子を系統的に検出する遺伝子診断キットの開発を目的としている。

我々は、吸入ステロイド薬の治療反応性予測因子を見出すことを目的として、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との関連を検討した。

B. 方法 喘息専門施設で診療中の気管支喘息患者より、遺伝子解析の同意を取得後

に血漿を採取し、単核球分画より DNA を採取した。同時に臨床情報として、現在の治療薬、吸入ステロイド使用量、呼吸機能検査値を収集した。診療はすべて喘息専門施設で行われており、情報収集時の吸入ステロイド使用量を至適用量とした。検体及び、臨床情報は平成 16 年度厚生労働科学研究事業「アレルギー疾患の発症および悪化に関連する因子の検討（班長：大田健）」で収集したものをを用いた。MIF G-173C の SNP 解析は、北海道大学大学院医学系研究科呼吸器内科学教室（檜澤伸之、西村正治先生）で行われた。

### C, D. 結果および考察

15 の遺伝子多型 (SNP) について解析し、吸入ステロイドの至適用量との関連を検討した。至適コントロールに必要な吸入ステロイドは BDP 相当 400  $\mu\text{g}/\text{日}$  以下 ( $n = 69$ ) を低用量群、1600  $\mu\text{g}/\text{日}$  以上 ( $n = 157$ ) を高用量群とした (表 1)。低用量群と高用量群で MIF G-173C において有意な SNP 頻度の差を認め ( $p = 0.043$ )、低用量群で有意に C allele 頻度が多かった。

MIF G-173C	GG (野生型)	GC (ヘテロ)	CC (ホモ)	計
低用量	39 (56.5%)	25 (36.2%)	5 (7.2%)	69
高用量	110 (70.1%)	41 (26.1%)	6 (3.8%)	157

(表 1 より MIF 部分を抜粋)

さらに、吸入ステロイド単独投与 (BDP-CFC 相当 800  $\mu\text{g}/\text{日}$  以下) のみで一秒率が 70% 以上に達している群を反応良好

群 ( $n = 59$ )、高用量吸入ステロイド (1600  $\mu\text{g}/\text{日}$  以下) + 併用薬を用いても一秒率が 70% 未満である群を反応不良群 ( $n = 59$ ) と定義したところ (表 2)、MIF G-173C において有意な SNP 頻度の差を認め ( $p = 0.0111$ )、反応良好群で有意に C allele 頻度が多かった (図 1)。

MIF G-173C	GG (野生型)	GC (ヘテロ)	CC (ホモ)	計
反応良好群	28 (47.5%)	26 (44.1%)	5 (8.5%)	59
反応不良群	42 (71.2%)	14 (23.7%)	3 (5.1%)	59

(表 2 より MIF 部分を抜粋)

表1  
遺伝子多型と至適コントロールに要する吸入ステロイド量の関連

Low Dose  
吸入ステロイド 400  $\mu\text{g}/\text{日}$  以下  
VS  
High Dose  
吸入ステロイド 1600  $\mu\text{g}/\text{日}$  以上  
(BDP-CFC相当)

Spearman Rank Correlation  
相関係数検定

	n	0	1	2	total	%	0	1	2	total	Allele	Allele %	p
TCF7	4000	14	36	19	69	26.9	32.2	27.1	36.7	96	G	46.4	0.587
TARC	4000	28	28	13	69	40.6	40.6	18.8	64	54	G	60.9	0.524
IL13	4000	49	36	22	107	31.2	34.8	14.0	184	130	G	38.6	0.722
IL18	4000	30	29	10	69	43.3	42.0	14.3	69	49	G	53.3	0.826
UGRP1	4000	53	14	2	69	76.2	24.2	0.6	74	40	G	67.3	0.962
MSL	4000	116	36	1	153	76.5	24.2	0.6	274	108	G	78.7	0.962
ILK5	4000	108	44	7	159	67.3	28.0	4.5	258	58	G	51.5	0.787
RANTES	4000	65	3	11	79	84.2	4.3	14	103	3	G	96.4	0.116
FCRL1	4000	39	21	9	69	56.5	30.4	13.0	99	39	G	71.7	0.3
MIF	4000	73	70	14	157	46.5	44.6	8.9	216	98	G	68.3	0.043
IL17	4000	50	16	1	67	74.6	23.9	1.5	103	34	G	74.6	0.609
MUC5B	4000	43	0	0	43	100.0	0.0	0.0	86	0	G	100.0	NA
452	4000	90	1	0	91	98.0	1.1	0.0	181	1	G	99.5	0.492
MUC5B	4000	45	0	0	45	100.0	0.0	0.0	86	0	G	100.0	NA
MUC5B	4000	91	0	0	91	100.0	0.0	0.0	182	0	G	100.0	NA
MUC5B	4000	27	15	11	53	50.9	28.3	20.8	69	17	G	57.7	0.75
3'UTR531600	4000	54	16	1	71	76.1	21.3	1.1	144	38	G	79.1	0.673

表2  
遺伝子多型と至適コントロールに要する吸入ステロイド量の関連

Good Responder  
吸入ステロイド 800  $\mu\text{g}/\text{日}$  以下の  
単剤投与でFEV1.0%  $\geq$  70%  
VS  
Poor Responder  
吸入ステロイド 1600  $\mu\text{g}/\text{日}$  以上  
他剤を併用してもFEV1.0% < 70%  
(BDP-CFC相当)

Spearman Rank Correlation  
相関係数検定

	n	0	1	2	total	%	0	1	2	total	Allele	Allele %	p
TCF7	Good	13	28	18	59	25.4	47.5	27.1	58	60	G	49.2	0.306
TARC	Good	9	34	17	59	13.6	57.6	28.8	50	66	G	42.4	0.267
IL13	Good	27	25	7	59	45.8	41.1	10.2	90	38	G	67.8	0.627
IL18	Good	20	33	6	59	33.9	55.9	10.2	74	45	G	51.9	0.627
UGRP1	Good	22	29	7	59	37.3	47.3	15.3	72	41	G	61.0	0.637
MSL	Good	24	29	7	59	40.7	47.5	11.8	76	42	G	64.7	0.627
ILK5	Good	49	10	0	59	83.1	16.9	0.0	108	16	G	91.5	0.378
RANTES	Good	47	12	0	59	79.7	20.3	0.0	106	15	G	89.8	0.637
FCRL1	Good	34	19	6	59	57.6	32.2	10.2	122	37	G	75.7	0.263
MIF	Good	32	24	3	59	54.2	40.7	5.3	86	30	G	74.6	0.924
IL17	Good	45	14	0	59	76.3	24.6	0.0	104	14	G	88.4	0.918
MUC5B	Good	39	0	0	39	100.0	0.0	0.0	78	0	G	100.0	NA
452	Good	28	22	9	59	47.5	37.3	15.3	76	49	G	66.1	0.342
MUC5B	Good	30	27	2	59	50.8	42.4	3.5	87	31	G	75.7	0.342
MUC5B	Good	42	14	3	59	71.2	24.6	5.3	98	20	G	83.1	0.0111
IL17	Good	50	8	1	59	84.7	13.6	1.7	108	10	G	91.5	0.960
MUC5B	Good	37	0	0	37	100.0	0.0	0.0	74	0	G	100.0	NA
452	Good	33	0	0	33	100.0	0.0	0.0	66	0	G	100.0	NA
MUC5B	Good	37	0	0	37	100.0	0.0	0.0	74	0	G	100.0	NA
499	Good	33	0	0	33	100.0	0.0	0.0	66	0	G	100.0	NA
MUC5B	Good	21	11	2	34	61.8	32.7	5.1	59	17	G	79.7	0.673
3'UTR531600	Good	19	16	0	35	57.1	45.2	0.0	52	14	G	78.6	0.673

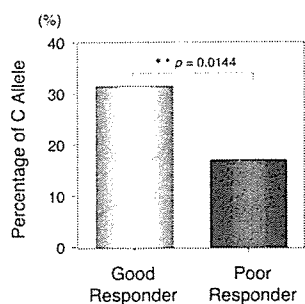


図 1: 治療反応性と C allele 頻度

	Good Responder	Poor Responder	
n	59	59	
age	43.4 ± 1.5	56.6 ± 1.8	p<0.0001
Neutro (%)	56.8 ± 1.6	59.9 ± 1.8	NS
Lymph (%)	30.3 ± 1.3	26.1 ± 1.3	p=0.0241
Eos (%)	5.9 ± 0.6	7.0 ± 0.8	NS
Mono (%)	6.2 ± 0.3	6.0 ± 0.3	NS
Baso (%)	0.6 ± 0.1	0.8 ± 0.1	NS
total IgE	1120.1 ± 368.9	739.6 ± 191.3	NS
oral steroid	0	10	

表 3: 治療反応性と臨床的背景

反応良好群と反応不良群において、臨床的背景を比較したところ（表 3）、反応不良群は有意に高齢で、末梢血リンパ球%が低値であった。これは、反応不良群に経口ステロイド内服者が 10 名含まれていたことが影響している可能性がある。

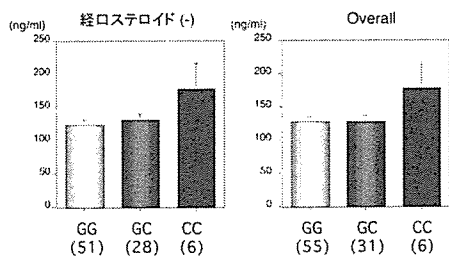


図 2: 血漿 MIF 濃度と MIFG-173C SNP

また、血漿 MIF 濃度を ELISA 法にて測定し、MIF G-173C 多型との関連を検討した。既報のごとく、血漿 MIF 濃度は GG<GC<CC の順であった（図 2）。また、経口ステロイド内服患者は MIF 濃度が高値をとる傾向が認められた。反応良好群と不良群では血漿 MIF 濃度に有意差を認めなかった（図 3）。しかしながら GG（野生型）群では経口ステロイド内服患者で MIF 濃度が高値をとるのに対し、GC/CC 群では経口ステロイド内服患者でも MIF 濃度が上昇していなかった（図 4）。

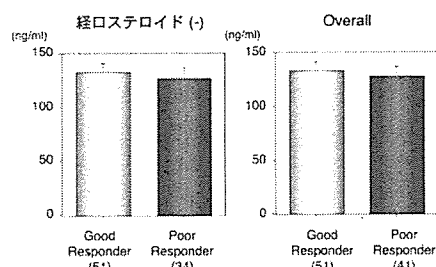


図 3: 治療反応性と MIFG-173C SNP

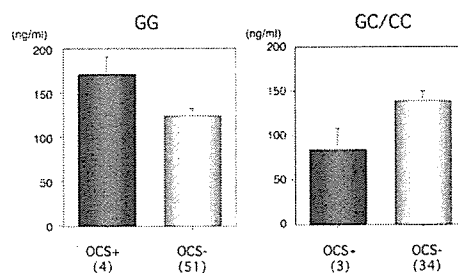


図 4: 経口ステロイド内服と血漿 MIF 濃度

MIF は向炎症性サイトカインであり、喘息を含む種々の炎症性疾患で高値をとることが報告されている。反応良好群で有意