

## 気管支喘息領域における オーダーメイド治療と遺伝子多型

### Tailor-made Medicine and Gene Polymorphisms in Bronchial Asthma

#### はじめに

アレルギー疾患は、遺伝的要因と環境要因が絡み合って発症する。アレルギー発症に関する種々のアンケートや問診から家族集積性が認められることから、アレルギー疾患の発症には何らかの遺伝的要因がかかわっていると考えられる。さらに、アレルギーの病態の多様性からアレルギーに関連する遺伝子は多彩であると考えられる。本稿では、その多彩なアレルギー関連遺伝子のうち、特に薬剤反応性と関連のある遺伝子を中心に自験例を含めて、気管支喘息領域におけるオーダーメイド治療と遺伝子多型を概説する。

#### 薬理遺伝学とオーダーメイド治療

現在、安定期の気管支喘息の長期管理薬としては、吸入ステロイド薬を中心に抗アレルギー薬、 $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬（特に長時間作用性）、徐放性テオフィリン薬などさまざまな選択肢が存在する。いずれの薬剤も有効性は確立しているが、吸入ステロイド薬ですらその有効性は70～90%の患者にとどまるといわれている。今後は、個々の気管支喘息患者にとって最善の治療法の組み合わせを見出ししていくこと、つまりオーダーメイド化が大切であると考えられる。そして、その薬剤反応性の個体差を規定する遺伝的要因を検討する分野を薬理遺伝学とよぶ。

気管支喘息領域の薬理遺伝学につき、 $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬、抗アレルギー薬としてロイコトリエン受容体拮抗薬、Th2サイトカイン抑制薬を中心に述べる。

#### $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬

$\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬は喘息発作時のリリーバー（短時間作用性吸入薬）あるいは安定期のコントローラー（長時間

作用性吸入薬、経口薬、貼付薬）として用いられている。そして、 $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬の急性気管支拡張効果と $\beta_2$ アドレナリン受容体多型との関連性がいくつか報告されている<sup>1)2)</sup>。 $\beta_2$ アドレナリン受容体はカテコラミンの作用を調節するG蛋白結合型受容体で、イントロンのない遺伝子(ADRB2)として5q31-32にコードされている。単一多型と薬剤感受性としては、 $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬の急性気管支拡張効果とArg16Gly多型との関連を検討し、Gly16型受容体をもつ場合、単回の $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬負荷時の気管支拡張反応が弱いという結果が報告されている<sup>2)</sup>。Arg16Gly多型は $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬との結合能や、G蛋白とのカップリングに直接影響していないにもかかわらず、それらの違いがみられる理由として、内因性カテコラミンあるいは以前に使用していた $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬によるdown regulationの可能性が考えられている。ただし、これらは後方視的研究であることや、ハプロタイプに関する検討不足などが指摘されている。そこで、2000年には複数の多型の組み合わせで規定されるハプロタイプと表現型の間に相関がみられることが新たに報告された<sup>3)</sup>。プロモーター領域とコード領域に存在する13カ所の多型の組み合わせを12種類のハプロタイプに分類し、ハプロタイプとmRNA、受容体の発現レベルとの相関が示され、さらにハプロタイプによって薬剤反応性に違いがあることが示されている。単一の多型ではなく複数の多型の組み合わせ、すなわちハプロタイプによる変異が個人の疾患感受性や薬剤感受性を決める因子となることが示唆された。

#### ロイコトリエン受容体拮抗薬

ロイコトリエン受容体拮抗薬は、単剤で気管支拡張効果と抗炎症効果の両者を有し、気道リモデリングも改善させる可能性



**Eiko Matsui (Clinical Assistant Professor), Hideo Kaneko (Clinical Associate Professor),  
Toshiyuki Fukao (Associate Professor), Takahide Teramoto (Clinical Assistant Professor),  
Naomi Kondo (Professor)**

Department of Pediatrics, Gifu University, Graduate School of Medicine

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

松井 永子(併任講師), 金子 英雄(臨床助教授), 深尾 敏幸(助教授), 寺本 貴英(併任講師), 近藤 直実(教授)

### Introduction

Allergic diseases are caused by complex interactions of genetic and environmental factors. Since various questionnaires and medical interviews on the onset of allergic diseases suggest familial accumulation, it is believed that genetic factors are involved in the development of allergic diseases. Furthermore, the highly various pathology of allergic diseases suggests that multiple genes are involved in the allergy. In this paper, among various allergy-associated genes, genes associated with responses to drugs are discussed, including our own experience, in order to outline tailor-made medicine and gene polymorphisms in bronchial asthma.

### Pharmacogenetics and tailor-made medicine

There are various choices of drugs for long-term management of stable bronchial asthma such as inhaled steroid,  $\beta_2$  adrennergic receptor agonist (especially long-acting type), and theophylline. Although the efficacy has been proven for all these drugs, the effective rate is 70-90% even for inhaled steroid. For improved future treatment, it is important to determine the best treatment combination for each patient through tailor-made medicine. The investigation of genetic factors that determine the individual differences in response to drugs is called pharmacogenetics.

In this paper, the pharmacogenetics of bronchial asthma mainly regarding the  $\beta_2$  adrennergic receptor agonist, anti-allergy drugs (leukotriene receptor antagonist and Th2 cytokine suppressor) are discussed.

### $\beta_2$ adrennergic receptor agonist

The  $\beta_2$  adrennergic receptor agonist is used as a reliever (short-acting inhaled formula) for asthma attacks or as a controller (long-acting inhaled formula, oral formula, plaster formula) for maintenance of a stable state. There are several reports on the association between the bronchodilating effect of the  $\beta_2$  adrennergic receptor agonist and polymorphisms of the  $\beta_2$  adrennergic receptor<sup>1)2)</sup>. The  $\beta_2$  adrennergic receptor is a G-protein coupled receptor that regulates the action of catecholamine and its gene (ADRB2), which does not have an intron, resides in 5q31-32. The association between the acute bronchodilating effect of the  $\beta_2$  adrennergic receptor agonist and Arg16Gly polymorphism has been investigated and it has been reported that the bronchodilating effect of a single administration of  $\beta_2$  adrennergic receptor agonist is weaker in patients with Gly16 allele<sup>3)</sup>. Since Arg16Gly polymorphism does not directly affect binding with the  $\beta_2$  adrennergic receptor agonist or coupling with the G-protein, the cause of difference in drug response is believed to be the down regulation by intrinsic catecholamine or the previously used  $\beta_2$  adrennergic receptor agonist. However, these studies are retrospective and the haplotypes have not been fully considered. In 2000, associations between haplotypes (determined by multiple polymorphisms) and phenotypes were reported<sup>3)</sup>. Based on 13 polymorphisms in the promoter and coding regions, 12 haplotypes were categorized, and the association between the haplotypes and the mRNA and protein levels of the receptor was demonstrated, furthermore, it was shown that the drug response differed depending of the haplotypes. It was suggested that the combination of multiple polymorphisms (not an individual polymorphism), namely haplotypes might determine the individual disease susceptibility or drug susceptibility.

G B N B C M C S

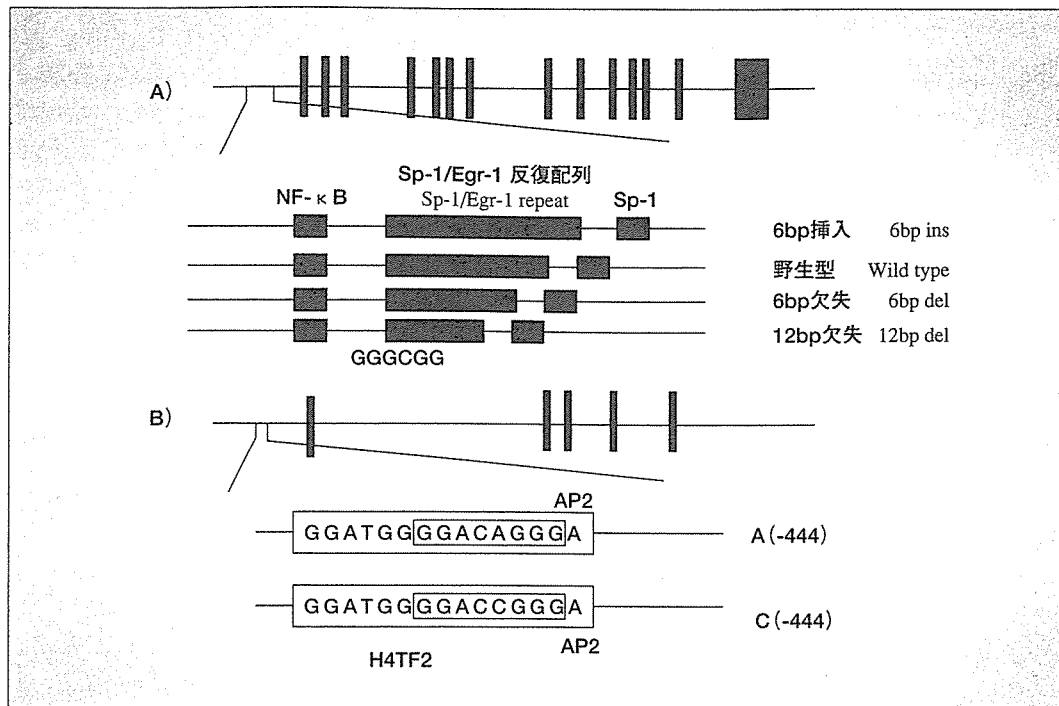


図1 5-リポキシゲナーゼ遺伝子およびロイコトリエン C4合成酵素遺伝子における多型

Fig. 1 Polymorphisms in the 5-lipoxygenase gene and the leukotriene C4 synthase gene

A) 5-リポキシゲナーゼ遺伝子とプロモーター領域のマイクロサテライト型多型: 5-リポキシゲナーゼ遺伝子の5' 上流領域には転写因子 Sp-1結合モチーフである GGGCGG 配列が5回連続で繰り返しており、この領域は同時に転写因子 Egr-1の結合モチーフ(GCGGGGGCG)の繰り返し領域にもなっている。繰り返し配列が1回挿入されるタイプ、1ないし2回欠失するタイプが存在する。  
 B) ロイコトリエン C4合成酵素遺伝子とプロモーター多型: ロイコトリエン C4合成酵素の翻訳開始部位の444塩基上流のアデニンがシトシンに置換する多型が存在する。この多型により新たな転写因子 H4TF2の結合モチーフが生じるがこの調節因子がロイコトリエン C4合成酵素遺伝子の転写を正に制御している可能性があると考えられている。

A) 5-lipoxygenase gene and microsatellite polymorphisms in the promoter region: in the 5' upstream region of the 5-lipoxygenase gene, there are 5 repeating Sp-1 (transcription factor) binding motifs (GGGCGG) that are also Egr-1 (transcription factor) binding motifs (GCGGGGGCG). There is one insertion, mutation or one or two deletion mutations of the repetitive sequence.

B) Leukotriene C4 synthase gene and promoter polymorphisms: there is an adenine-cytosine substitution at the 444 base upstream from the translation initiation site of leukotriene C4 synthase. This mutation creates the H4TF2 (transcription factor) binding motif and this regulatory factor may positively regulate the transcription of the leukotriene C4 synthase gene.

があることがわかっている。システニルロイコトリエン(CysLTs: LTC4, LTD4, LTE4)は喘息気道局所において気管支平滑筋収縮、好酸球遊走、活性化、粘液分泌など喘息の病態に直結する多彩な生物活性を発揮する。その受容体は、CysLT1RとCysLT2Rの2種類が同定されており、CysLTsによる気道収縮作用、血管透過性亢進作用、粘液分泌亢進作用はCysLT1Rを介して発現される。

ロイコトリエン受容体拮抗薬は気管支喘息患者の60～70%に有効であると考えられている。ロイコトリエン関連薬剤の反応

性を規定する候補遺伝子として5-リポキシゲナーゼ遺伝子、ロイコトリエン C4合成酵素遺伝子の多型が複数のグループにより報告されている。

## 1) 5-リポキシゲナーゼ遺伝子多型

5-リポキシゲナーゼ遺伝子のプロモーター領域には転写因子 Sp-1結合モチーフ(GGGCGG)が5回繰り返しており、この領域は同時に転写因子 Egr-1の結合モチーフ(GCGGGGGCG)の繰り返し領域にもなっている(図1A)。この繰り返し回数が異なる



## Leukotriene receptor antagonist

The leukotriene receptor antagonist alone has both bronchodilating and anti-inflammatory effects and may be able to improve airway remodeling. In the asthmatic airway, cysteinyl leukotrienes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, and LTE<sub>4</sub>) have various biological actions that are directly associated with the pathology of asthma such as constriction of bronchial smooth muscle, recruitment /activation of eosinophils, and mucous secretion. Two types of receptors, namely CysLT<sub>1</sub>R and CysLT<sub>2</sub>R have been identified and airway constriction, increased blood vessel permeability, and increased mucous secretion are mediated by CysLT<sub>1</sub>R.

The leukotriene receptor antagonist is thought to be effective in 60 to 70% of bronchial asthma patients. As candidate genes that determine the response to leukotriene related drugs, polymorphisms of 5-lipoxygenase gene and leukotriene C4 synthase gene have been reported by several groups.

### 1) 5-lipoxygenase gene polymorphisms

In the promoter region of the 5-lipoxygenase gene, there are 5 repeating Sp-1 (transcription factor) binding motifs (GGGCGG) that are also Egr-1 (transcription factor) binding motifs (GCGGGGCG) (Fig. 1A). There are microsatellite polymorphisms with different numbers of repetitions. Deletion of the GGGCGG sequence results in decreased promoter activity due to decreased Egr-1 binding, and insertion of the sequence results in increased promoter activity<sup>4)-6)</sup>. In 1998, Drazen et al. reported that among mild asthma patients who received 5-lipoxygenase inhibitor (currently not used in Japan), 52% of the 104 patients with at least one wild type allele responded to the drug and none of the 10 patients with no wild type alleles fulfilled the criteria of "responder"<sup>7)</sup>.

### 2) Leukotriene C4 synthase gene polymorphisms

The leukotriene C4 synthase gene resides in the long-arm of chromosome 5 and has an adenine-cytosine substitution polymorphism at 444 base upstream from the translation initiation site (A-444C). This substitution creates the binding motif for a transcription factor, H4TF2. Therefore, this mutation may positively regulate the transcription of leukotriene C4 synthase gene (Fig. 1B). The frequency of this gene polymorphism allele is relatively high through the races (27% in Caucasian and 20% in Japanese). It has been reported that the leukotriene receptor antagonist improves respiratory functions better in patients with the mutated

allele compared to wild type<sup>8)-10)</sup>.

We administered a leukotriene receptor antagonist for 4 weeks in 10 bronchial asthma patients (age between 6 and 15) and investigated the symptom score and urine LTE<sub>4</sub>. The symptom score showed a significant decrease after 2 weeks of administration. However, 3 out of 10 patients (30%) showed no improvement, which corresponded closely with previous studies. In the comparison between the group of patients that showed improvements (responders) and the group of patients that did not show improvements (non-responders), the urine LTE<sub>4</sub> level was higher in responders compared to non-responders. Furthermore, the urine LTE<sub>4</sub> level decreased after 4 weeks of administration of the oral leukotriene receptor antagonist (Fig. 2). It was suggested that the leukotriene receptor antagonist worked better in patients with increased CysLT production. Out of these 10 patients, 3 had leukotriene C4 synthase gene A-444C allele and they all were responders.

## Th2 cytokine suppressor

It has been reported in the type-I allergic reaction experimental model that Th2 cytokine suppressor suppresses IgE antibody production, histamine release from mast cells, and degranulation from the mesentery.

We administered a Th2 cytokine inhibitor in childhood bronchial asthma patients for 8 weeks and investigated the cytokine production from peripheral blood mononuclear cells before and after the administration. Although the interleukin (IL)-4 level did not show a significant change after 8 weeks of Th2 cytokine inhibitor administration, IFN- $\gamma$  and IL-12 showed increases after administration in the responder group (Fig. 3). The Pearson correlation coefficient was investigated for parameters, including the serum IgE, number of eosinophils, and IL-5, and only IFN- $\gamma$  showed a significant difference. In the investigation of gene polymorphisms and drug responses, the above-mentioned leukotriene C4 synthase gene A-444C polymorphism and IL-13 gene R110Q polymorphism showed significant differences between responders and non-responders. Patients with wild-type alleles in leukotriene C4 synthase gene A-444C polymorphism and/or wild-type alleles in IL-13 gene R110Q polymorphism tended to be responders. This may be related to the reports that suggest that CysLT<sub>1</sub>R expression is modified by IFN- $\gamma$  and IL-13<sup>11)12)</sup>. Since *in vitro* experiments showed that IFN- $\gamma$  and IL-13 dose-dependently increased CysLT<sub>1</sub>R expression in airway smooth muscle cells, it is speculated that IFN- $\gamma$

G B N E T I C S

マイクロサテライト多型が存在し、GGGCGG 配列の欠失変異では Egr-1 の結合低下によりプロモーター活性が減少し、挿入変異では増加する<sup>4)~6)</sup>。1998年 Drazen らは、5-リポキシゲナーゼ阻害薬(2006年9月現在、日本では使用されていない)を投与された軽症喘息患者のうち、野生型遺伝子を少なくとも1つもつ104例では52%が responder であったのに対し、変異遺伝子しかもたない10例では、responder の基準にあてはまる症例がみられなかったと報告した<sup>7)</sup>。

## 2) ロイコトリエン C4 合成酵素遺伝子多型

ロイコトリエン C4 合成酵素遺伝子は5番染色体長腕に位置し、ロイコトリエン C4 合成酵素の翻訳開始部位の444塩基上流のアデニンがシトシンに置換する多型が存在する(A-444C)。この多型により新たな転写因子 H4TF2 の結合モチーフが生じる。そこで、この多型によりロイコトリエン C4 合成酵素遺伝子の転写が正に制御される可能性があると考えられている(図1B)。この遺伝子多型のアレル頻度は、白色人種で27%、日本人で20%と人種に関係なく比較的高頻度に認められる。変異型は野生型に比してロイコトリエン受容体拮抗薬による呼吸機能の改善がよいとの報告がある<sup>8)~10)</sup>。

筆者らは、6歳から15歳の気管支喘息患者10名を対象にロイコトリエン受容体拮抗薬を4週間投与し、症状点数の変化および尿中LTE4排泄量の変化について検討した。症状点数は投与2週間以降有意な低下を認めた。しかし、10症例の検討で3例(30%)は症状の改善が認められず従来の報告と一致していた。症状の改善を認めた群を responder 群とし、認めなかった群を non-responder 群とすると、responder 群では non-responder 群に比べて、投与前の尿中LTE4排泄量が多かった。さらに、ロイコトリエン受容体拮抗薬内服4週後のLTE4排泄量は投与前に比べて減少していた(図2)。CysLT 産生を亢進する方向に酵素遺伝子が働く症例ほどロイコトリエン受容体拮抗薬が有効となる可能性が示唆される。遺伝子多型との関連では、対象となった10名中ロイコトリエン C4 合成酵素遺伝子 A-444C 多型が3名に認められ、3名とも responder 群であった。

## Th2 サイトカイン抑制薬

Th2 サイトカイン抑制薬はI型アレルギー反応の実験モデルにおいて IgE 抗体産生を抑制するとともに、肥満細胞からのヒスタ

ミン遊離抑制および腸間膜からの脱顆粒を抑制することが報告されている。

小児気管支喘息患者を対象に Th2 サイトカイン抑制薬を8週間投与し、投与前後の末梢血リンパ球からのサイトカイン産生量を検討した。Th2 サイトカイン抑制薬8週間投与前後でインターロイキン(interleukin: IL)-4 産生量は有意な変化はみられなかったが、IFN- $\gamma$ 、IL-12 は responder 群で、産生量が投与により増加する傾向がみられた(図3)。その他、血清 IgE、好酸球数、IL-5 などのパラメーターを用いて Pearson の相関係数をみたが、薬剤反応性との間に有意差を認めたものは IFN- $\gamma$  の変化量のみであった。遺伝子多型と薬剤反応性についての検討では、前出のロイコトリエン C4 合成酵素遺伝子 A-444C 多型と IL-13 遺伝子 R110Q 多型が responder 群、non-responder 群で有意差を認めた。ロイコトリエン C4 合成酵素遺伝子 A-444C 多型および IL-13 遺伝子 R110Q 多型の野生型は変異型に比して Th2 サイトカイン抑制薬の responder が多いという結果であった。このことは、CysLT1R の発現が IFN- $\gamma$ 、IL-13 によって変化すると報告と関連している可能性がある<sup>11)12)</sup>。つまり、*in vitro* の実験で気道平滑筋細胞に IFN- $\gamma$ 、IL-13 を添加すると時間、濃度依存性に CysLT1R の発現が増強するため、responder 群では、Th2 サイトカイン抑制薬投与前の IFN- $\gamma$  産生量が低く、CysLT1R の発現が低下しており、Th2 サイトカイン抑制薬が効果的である可能性が推測される。

## 遺伝子診断キットとオーダーメイド治療

現在までに、気管支喘息を中心とするアレルギーの病因候補遺伝子として高親和性 IgE レセプター (Fc $\epsilon$ RI)  $\beta$  鎖遺伝子、IL-4 レセプター (IL-4R)  $\alpha$  鎖遺伝子、IL-4 遺伝子、IL-13 遺伝子などの遺伝子が候補にあげられてきた。筆者らはアレルギー反応系のうち、特に抑制系の中心である IFN- $\gamma$ 、IL-12 に焦点をあて、シグナル伝達系の遺伝子について検索してきた。

このような成績を含めて、世界の報告をもとに、筆者らはアレルギーを遺伝子学的に新たに分類することを試みた。アレルゲンが侵入して各種のアレルギー症状が出現するまでの経路における遺伝子異常の報告を整理すると図4のようになる。分類は(1)アレルギー反応のうち抗原特異性を決定する部位として HLA クラス II - ペプチド-T 細胞レセプターにおける抗原認識部位(2) IgE 産生亢進の機序における B 細胞内外に関する部位(3)メディ



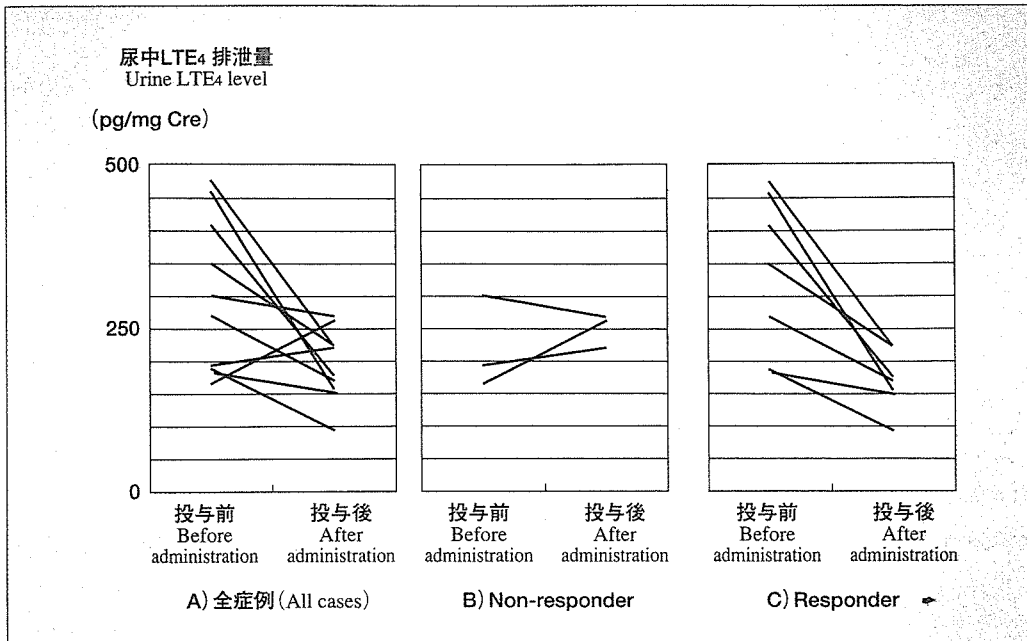


図2 ロイコトリエン受容体拮抗薬投与前後における尿中LTE<sub>4</sub>排泄量の変化  
 Fig. 2 The change in the urine LTE<sub>4</sub> level before/after leukotriene receptor antagonist administration  
 A)全症例 B)non-responder群 C)responder群  
 A)all cases B)non-responder group C)responder group

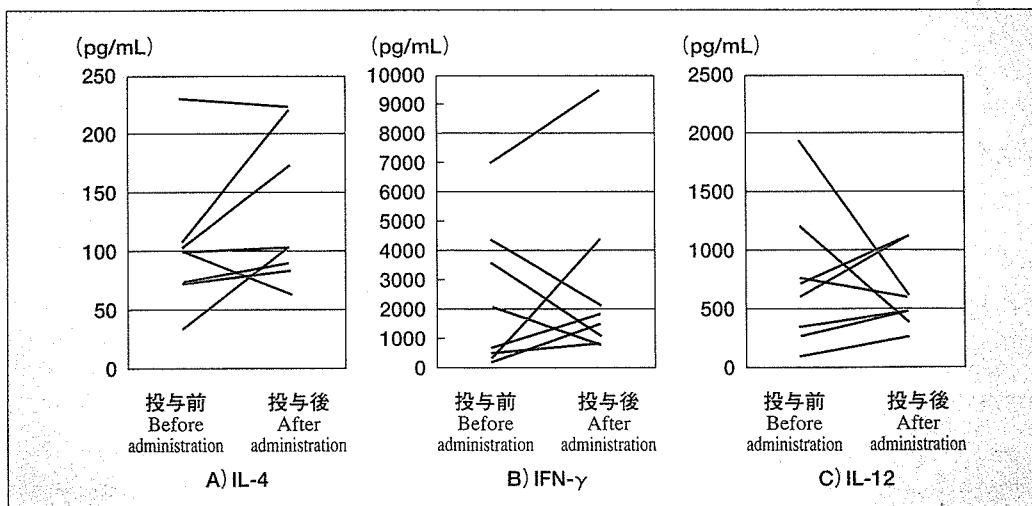


図3 Th2サイトカイン抑制薬投与前後のサイトカインの推移  
 Fig. 3 Transition of cytokines before/after Th2 cytokine suppressor administration  
 A)IL-4, B)IFN- $\gamma$ , C)IL-12 色線(—)が responder 群, 黒線(—)が non-responder 群を示す。  
 A)IL-4, B)IFN- $\gamma$ , C)IL-12, color (—) represents the responder group and black (—) represents the non-responder group.

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧

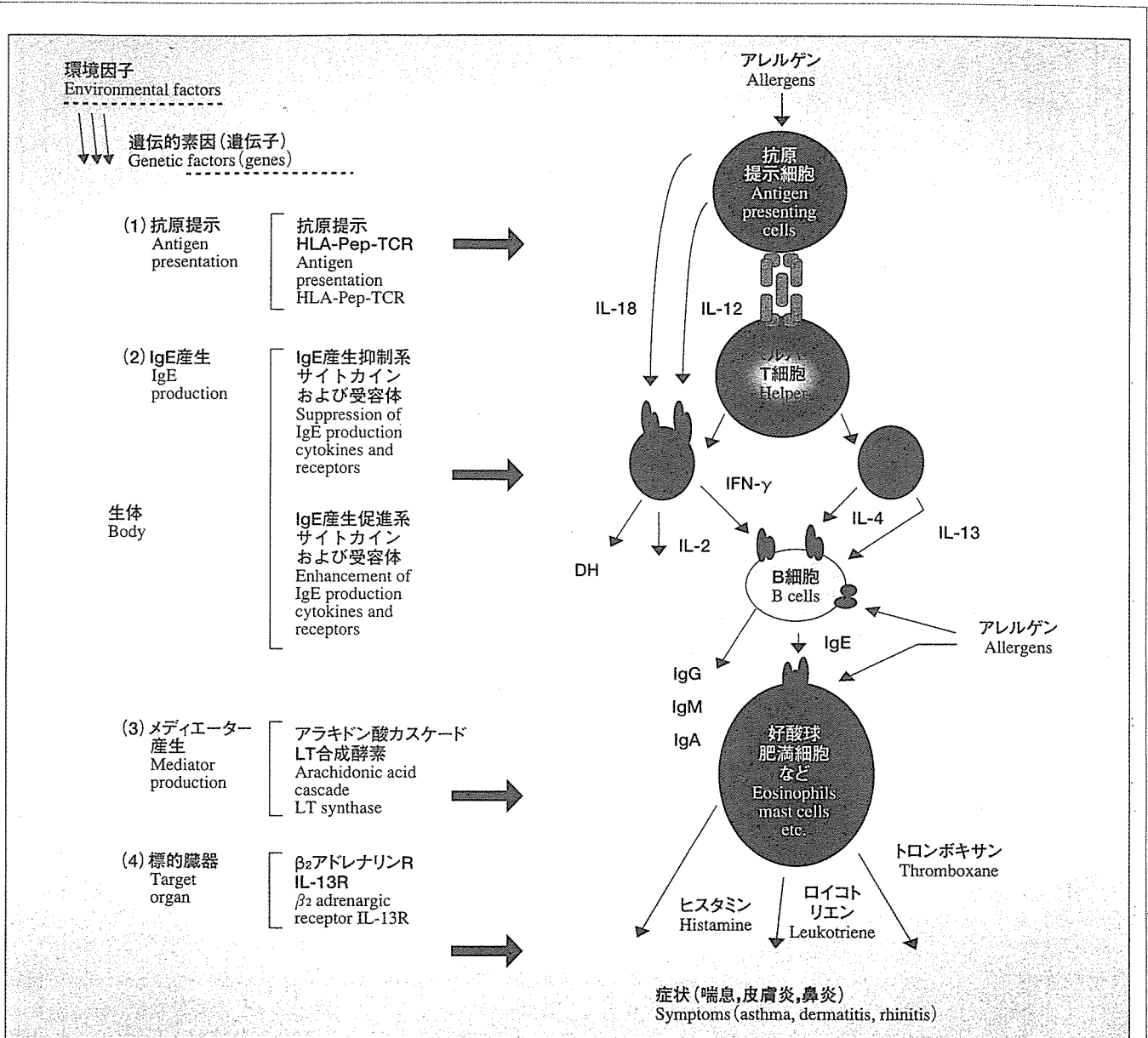


図4 アレルギー関連遺伝子の分類  
Fig. 4 Classification of allergy associated genes

エーター産生(4)標的臓器である。個々の患者アレルギーの病因病態は個人により多種多様である。遺伝子多型を臨床の場で治療・診断に応用するため、つまり、オーダーメイド治療を行うためにはできるだけ迅速かつ正確なデータを出す必要があると考

え、報告されている遺伝子異常を組み合わせ、インバーダーアッセイにて検出するアレルギー遺伝子診断キットを開発した(図5)。今後は、その多型のもつ側面を充分かつ明解に解明していく必要があると考える。



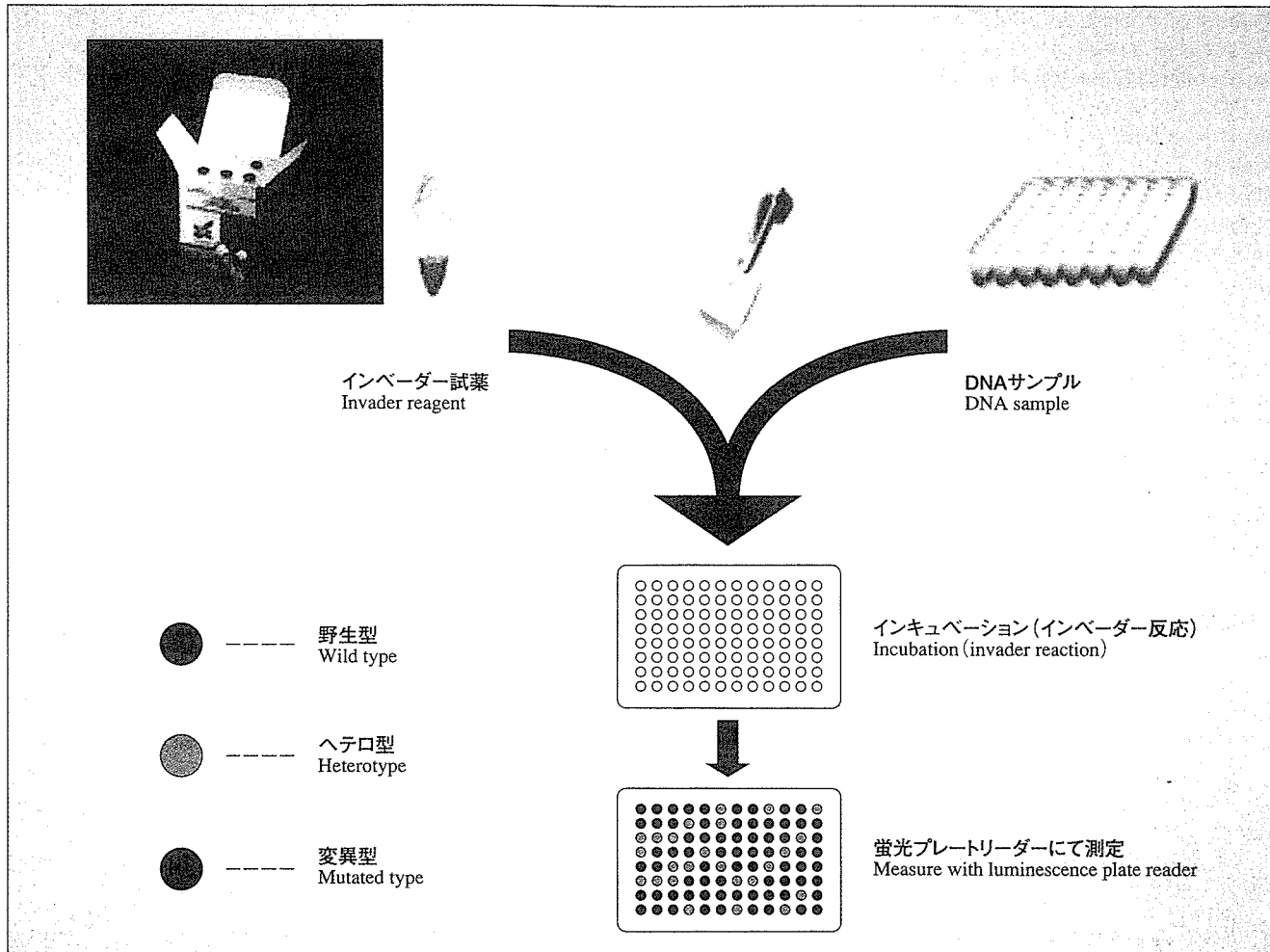


図5 アレルギー素因遺伝子(パネル検査)診断キット

Fig. 5 Allergy susceptibility gene (panel test) diagnosis kit

アレルギー疾患は、遺伝的要因と環境要因によって発症する多因子病と考えられている。アレルギー素因遺伝子パネル検査は、そのアレルギー素因にかかわる遺伝子多型を Invader<sup>®</sup> 法により検出する遺伝子検査である。

Allergic diseases are multifactorial diseases caused by genetic and environmental factors. The allergy susceptibility gene panel test detects gene polymorphisms associated with a predisposition to allergy using the invader<sup>®</sup> method.

production (therefore CysLT1R expression) is lower in the responder group before Th2 cytokine suppressor administration, making cytokine modifiers more effective.

### Gene diagnosis kit and tailor-made medicine

So far, genes such as high affinity IgE receptor (FcεRI) β-chain gene, IL-4 receptor (IL-4) α-chain gene, IL-4 gene, and IL-13 gene have been suggested as disease candidate genes for bronchial asthma and other allergic diseases. We

G E N E T I C S



focused on IFN- $\gamma$  and IL-12, which play pivotal roles in the suppressive system in allergic reactions and searched for genes related to the signal transduction.

Based on reports from all over the world including the above-mentioned results, we tried to genetically re-categorize allergy. Fig. 4 illustrates reports on genetic abnormalities in the pathway from allergen invasion to various allergic symptoms. There are 4 factors for categorization: (1) antigen recognition site of the HLA class II-peptide-T cell receptor as a determinant of antigen specificity in allergic reactions, (2) B cell response in IgE production, (3) mediator production, and (4) target organs. There is a great inter-individual variation in the pathoetiology of allergy. Since rapid and precise assay is necessary to apply gene polymorphisms to clinical treatment/diagnosis, in other words, to provide tailor-made medicine, an allergy gene diagnosis kit using an invader assay was developed (Fig. 5). In future studies, it is necessary to elucidate usefulness of these polymorphisms for the Tailor-made medicine in allergic diseases.

## 参考文献

- 1) Tan S, Hall IP, Dewar J, et al: Association between beta 2 adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 350: 995-999, 1997
- 2) Martinez FD, Graves PE, Baldini M, et al: Associations between genetic polymorphisms of the beta 2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without history of wheezing. *J Clin Invest* 100: 3148-3188, 1997
- 3) Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, et al: Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict *in vivo* responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 10483-10488, 2000
- 4) Drazen JM, Silverman EK, Lee TH: Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull* 56: 1054-1070, 2000
- 5) In KH, Asano K, Beier D, et al: Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 99: 1130-1137, 1997
- 6) Silverman E, In KH, Yandava C, et al: Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase pathway in asthma. *Clin Exp allergy* 28(5): 164-170, 1998
- 7) Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al: Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 22: 168-170, 1999
- 8) Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, et al: Variant LTC4 synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 55(2): S28-31, 2000
- 9) Asano K, Shiomi T, Hasegawa N, et al: Leukotriene C4 synthase gene A(-444)C polymorphism and clinical response to a Cys-LT1 antagonist, pranlukast, in Japanese patients with moderate asthma. *Pharmacogenetics* 12: 565-570, 2002
- 10) 浅野浩一郎: 呼吸器疾患と pharmacogenetics (喘息を中心に). *Asthma Frontier* 2: 54-64, 2003
- 11) Amrani Y, Moore PE, Hoffman R, et al: Interferon- $\gamma$  modulates cysteinyl leukotriene receptor-1 expression and function in human airway myocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 2098-2101, 2001
- 12) Espionosa K, Bosse Y, Stankava J, et al: CysLT1 receptor upregulation by TGF-beta and IL-13 is associated with bronchial smooth muscle cell proliferation in response to LTD4. *J Allergy Clin Immunol* 111(5): 1032-1040, 2003

## 小児喘息の成人へのキャリアーの予防

釣木澤 尚 実\* 秋 山 一 男\*

### 要 旨

小児喘息の30~50%の多くが10歳代に自然治癒傾向を認めるが、一部は成人への持ち越し、成人期における再発が認められる。思春期に症状が頻回に出現する症例はキャリアーの可能性が高い。成人へ持ち越した喘息は、成人発症、成人再発と比較して、吸入ステロイドの反応性やアセチルコリン気道過敏性正常化率も低い。小児喘息の多くは5歳未満で発症し、transient wheezer, non-atopic wheezer, persistent wheezingの状態から喘息への移行の予測が将来、より確実になり吸入ステロイドの早期導入が行われることで成人への持ち越し、予後が改善される可能性がある。

### はじめに

筆者らは内科医であり日常臨床では成人喘息を診療しているため、小児喘息で成長とともにアウトグロースした症例や小児期に喘息を発症し、思春期を介して成人へ持ち越した症例の全経過を診ることはできない。そのため結果として成人喘息のなかでの小児喘息の持ち越し(キャリアー)症例が、成人発症喘息や成人再発症例と比較してどのような臨床像を呈しているかについて当センターでの臨床成績を含めて紹介し、文献的考察を含めて、小児喘息の成人へのキャリアーの予防が可能なのかについて私見を述べることにする。

### I. 喘息の発症年齢別分類

1994年に秋山<sup>1)</sup>らが報告した成人気管支喘息の分類は発症年齢により、小児喘息が寛解せず成人まで継続して続いている「小児発症成人移行型喘息」、成人になって初めて発症した「成人発症喘息」、小児喘息が一度寛解し、成人になってから再発した「成人再発喘息」、さらに思春期に発症した「思春期発症喘息」に分類される<sup>1)~3)</sup>。それに小児発症寛解型と小児発症思春期再発型を加え図1に示す。1992年の厚生省成人喘息調査研究班の秋山ら<sup>2)</sup>の報告では32施設の2,790例の年齢発症別の割合は小児発症成人喘息11.1%、成人再発型喘息3.7%、成人発症喘息77.7%であり、小児喘息を有したものは全体の14.8%に過ぎないことが明らかとなった。

\* Naomi TSURIKISAWA, Kazuo AKIYAMA 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
[連絡先] ☎ 228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

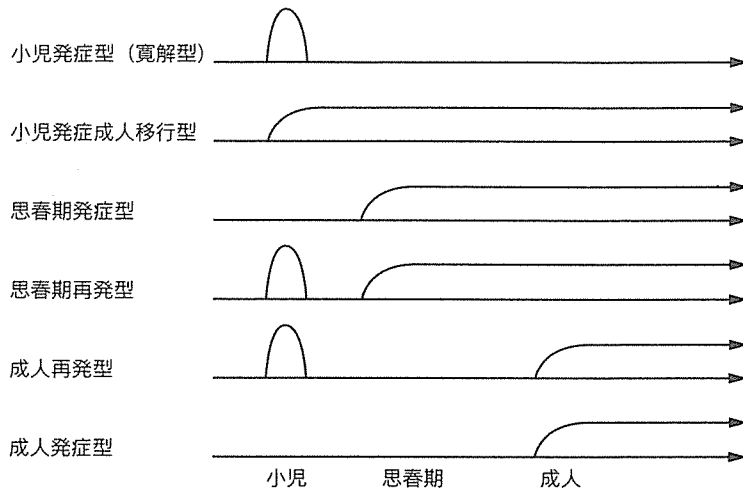


図1 喘息の発症年齢別病型分類

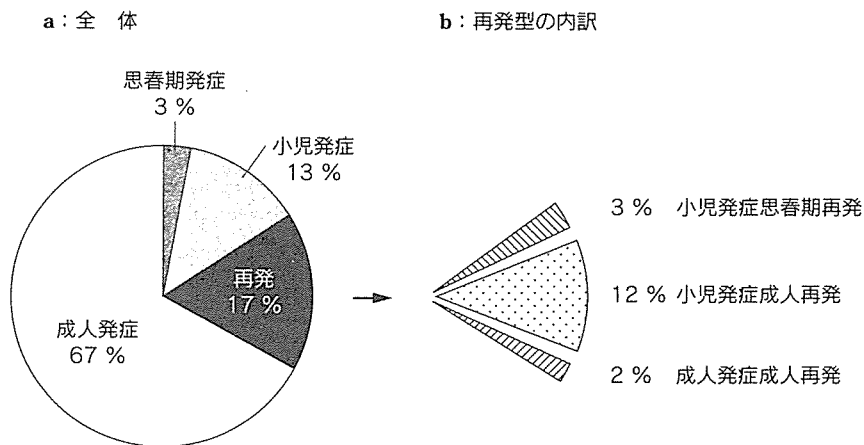


図2 成人喘息患者 479 例の発症年齢別分類

1999～2003年に当センターに外来通院中の成人喘息患者のなかで、複数回気道過敏性検査を受検した479例の成人喘息患者における発症年齢別の内訳を図2に示す<sup>4)</sup>。小児発症13%、成人発症67%、成人再発17%、思春期発症3%であり(図2-a)、成人喘息における小児発症の頻度は1992年の秋山の報告と近似していた。また成人再発型を3群に分類すると小児発症成人再発12%、小児発症思春期再発3%、成人発症成人再発2%であった(図2-b)。

また発症年齢別に病型を見てみると、今回の母集団の解析では小児発症、思春期発症はすべてアトピー型(図3-a)であり、再発型で81%、成人発症で56%がアトピー型であった。再発型では小児発症で成人期に再発する症例はアトピー型が多いのに対し、成人発症成人再発はアトピー型は約半数であった(図3-b)。

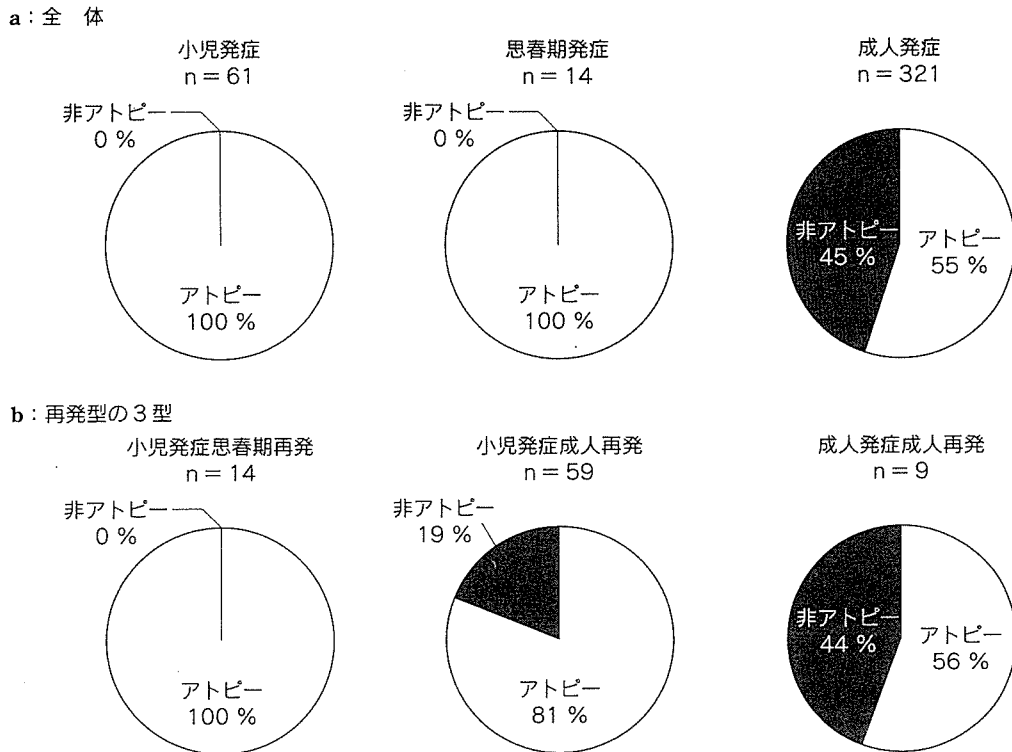


図3 成人喘息の病型分類

## II. 小児喘息の予後

GINA (Global Initiative for Asthma) 2002には小児喘息の30~50%がいったんは思春期に(特に男子)症状が消失するが、しばしば成人期に再発すること、小児喘息の2/3は思春期、成人期にも喘息症状を有していること、臨床的には喘息症状が落ち着いていても呼吸機能上の問題、すなわち閉塞性障害や気道過敏性の残存することや咳嗽が存在すると記載されている<sup>9)</sup>。

小児喘息の予後についての疫学調査はすでに多くの報告がなされている。Strachanら<sup>6)</sup>は7歳までに小児喘息、喘息様気管支炎と診断された880例を対象とし、7~33歳まで追跡し16~23歳の間に喘息症状を有していた症例は

19% (寛解なし症例が8%、15歳までの再発症例が7%、16歳以降の再発症例が4%)であり、33歳での有症率は27% (寛解なし症例が5%、再発症例が15%、33歳時での再発症例が7%)であり、7~33歳までの完全寛解率は35%であると報告している(図4)。

Searsら<sup>7)</sup>はある1年間で出生した児を3~26歳までprospectiveに追跡した613名を検討し、出生後まったく喘鳴を認めなかった児は27.4%、喘鳴が発症後26歳まで持続した症例が14.5%、喘鳴が一度は寛解した症例は27.4%、そのうち45.3%はその後26歳までに再発を認めたと報告している。さらに小児喘息の成人期への移行、成人期での再発のリスクは小児期のダニ、HD感作、気道過敏性の亢進、女性、21歳時の喫煙、発症年齢が低年齢であることなどであり、成人喘息への移行はすでに幼少期早期に

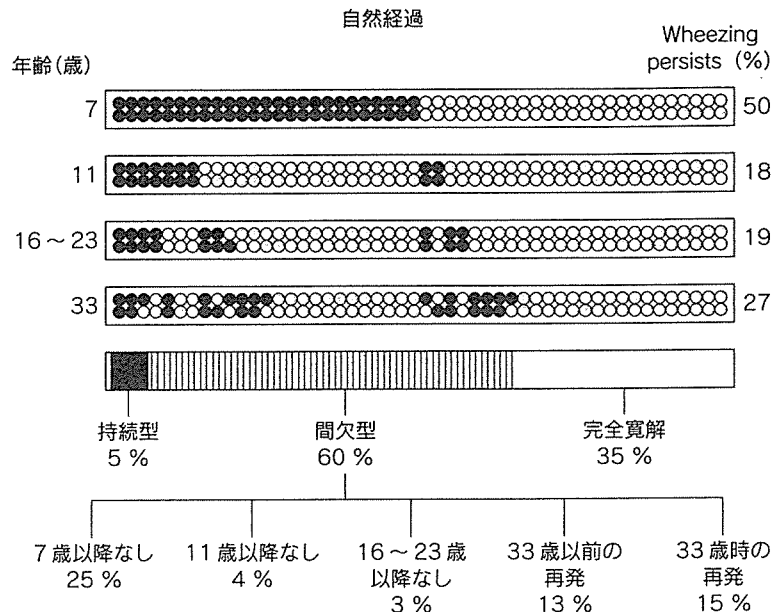


図4 7歳までに喘息または喘息様気管支炎と診断された小児の予後  
●は前年度に喘息または喘息様気管支炎があった症例

決定されている可能性がある」と述べられている。

さらに本報告では9歳時の喘息の頻度は9%、喘鳴は21.7%であるのに対し、26歳時にはそれぞれ20.7%、36.1%と成人期により高くなっており、Bronnimannら<sup>9)</sup>の小児期の喘息の寛解年齢が10歳代に多いという報告も併せて考えると、寛解症例の再発症例の存在をうかがわせる結果となっている。

またToelleら<sup>9)</sup>は小児期から成人期への移行の可能性を検討し、危険因子としてアトピー素因、過去1年間の喘息症状の有無、女性、気道過敏性の残存、閉塞性障害などが挙げられている。この要因のなかでも特に気道過敏性の残存、閉塞性障害はmultivariate likelihood ratioが高値(それぞれ2.56, 2.88)であることが示されている。Taylorら<sup>10)</sup>もまた小児喘息の予後を検討し、15歳時の気道過敏性消失例からの再発症例は少ないと報告している。

### III. 小児期から成人期における呼吸機能や気道過敏性の経年的変化

小児期に喘鳴、気道過敏性を有する症例ではその後10年間の経過でFEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>/FVC) が経年的に低下する<sup>11)</sup>という報告や、7~42歳時までの経過を追跡し喘息、重症喘息児は健常対照群、喘息様気管支炎と比較して低値で推移するがその程度は経年的に変化がないという報告もある<sup>12)</sup>。

また気道過敏性に関しては、Vonkら<sup>13)</sup>の5~14歳の小児喘息119例の30年後(32~42歳時)を追跡した調査では、ICS (inhaled corticosteroid) を使用せず臨床症状が消失しているいわゆる臨床的寛解症例は51.7%存在し、そのうち%FEV<sub>1</sub>が90%以下またはヒスタミン気道過敏性残存症例は30%存在し、さらに%FEV<sub>1</sub>が90%以上、気道過敏性が正常域である寛解症例は22%に存在していると報告している。

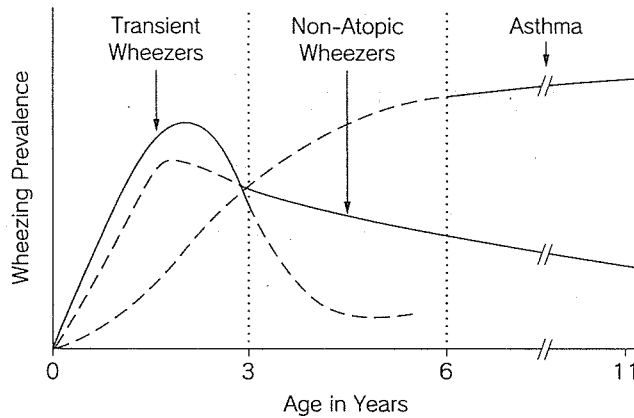


図5 乳幼児喘息の3つの異なるタイプ (仮説)

また Gerritsen ら<sup>14)</sup>の 101 例の小児喘息を対象とした調査では 20 年後の臨床的寛解率は 57%であり、そのうち 93.1%がヒスタミン気道過敏性が消失していたと報告している。

前述した Vonk ら<sup>13)</sup>の報告では、小児期の% FEV<sub>1</sub>が高値である症例、初回時より 21~33 歳時での呼吸機能の改善がより良好である症例が、その後の完全寛解、臨床的寛解と関連していたと述べられている。

また徳山ら<sup>15)</sup>は小児喘息患者の臨床的無症状の状態が続く患児において、 $\beta_2$ 刺激薬吸入前後においてフローボリューム曲線の変化を吸入後の PEF あるいは  $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$  の改善度から 4 型に分類し、①無変化型 (PEF あるいは  $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$  ともに改善率 20%未満)、②末梢気道閉塞改善型 (PEF の改善率 20%未満、 $\dot{V}_{50}$  あるいは  $\dot{V}_{25}$  の改善率が 20%以上)、③中枢気道閉塞改善型 (PEF の改善率 20%以上、 $\dot{V}_{50}$  と  $\dot{V}_{25}$  の改善率が 20%未満)、④全般改善型 (PEF あるいは  $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$  ともに改善率 20%以上)に分類し、②の末梢気道閉塞改善型では無変化型と比較してより重症であり、寛解症例が少ないと報告している。

#### IV. 小児喘息キャリアーへのリモデリングの関与

慢性的な気道炎症は気道リモデリング、すなわち気道上皮細胞の剝離、基底膜の肥厚、気道平滑筋の肥大や増生、気管支腺の増大を惹起、促進し、喘息の基本的な気道過敏性の機序として、また難治性喘息の成因の一つとして重視されている。リモデリングの研究の多くはその倫理性、技術面の困難さから主に成人喘息を対象としたものが多かったが、最近では小児においても研究され、Barbato ら<sup>16)</sup>は小児喘息の病理所見では、軽症、中等症の段階からすでに基底膜の有意な線維化が認められると報告している。ICS を含めたステロイド薬が気道リモデリングの進展を抑制、阻止、改善が可能なのか、肯定的<sup>17)18)</sup>、否定的<sup>19)</sup>報告が両方存在し、現在のところ明確な結論は出ていない。

乳幼児の喘鳴には気道ウイルス感染により誘発される transient wheezer, non-atopic wheezer (late-onset wheezing), persistent wheezing (asthma) などがあり (図 5<sup>20)</sup>)、初期には将来の喘息への移行を予測しがたいことも多い。Castro-Rodriguez ら<sup>21)</sup>は、3 歳以下の喘鳴患児では親の喘息またはアトピー性皮膚炎のうち 1

## —小児科—

項目陽性、もしくはアレルギー性鼻炎、感冒以外の喘鳴、好酸球増多(4%)のうち2項目陽性に加え繰り返す喘鳴を生じる場合では76%、少なくとも一度の喘鳴を生じる場合では59%の確率をもって喘息への移行を予測できると報告している。これらの判定項目において判断に苦慮する場合もあるが、喘息への移行がある程度予測できればICSの早期導入が可能になり、将来のリモデリング抑制、阻止へ寄与するかもしれない。

Pauwelsら<sup>22)</sup>は、7,165例の発症早期の喘息患者(うち5~10歳の小児喘息は27.6%, 11~17歳の思春期喘息は17.0%)を対象とし、無作為二重盲検で低用量のbudesonideを使用し、3年後の経過で急性発作の減少、FEV<sub>1</sub>%が改善すると報告し、early interventionの重要性を示している。

### V. 当センターでの成人喘息における小児発症の特徴

前述したように筆者らは内科医であるため、実際には成人喘息の診療を行っている。そこで成人から診た小児喘息、すなわちキャリアーした寛解なし群が成人発症や成人再発と比較してどのような特徴があるのかについて、当センターの日常臨床から得られた臨床成績を紹介し考察する。

当センターに外来通院中の成人喘息患者479例の発症年齢別の外来初診時期の気道過敏性を検討した<sup>4)</sup>。小児発症(寛解なし)の発症年齢は平均6.4±4.3歳であるが、初診時年齢は平均28.9±13.3歳であり(図6-a)、気道過敏性検査は成人期において施行されたものであり、その時点ですでに罹病期間が22.5±14.0年間存在することを表している。その結果ではアセチルコリン気道過敏性では思春期発症が4群間のなかでもっとも亢進していた。小児発症は成人発

症より亢進していたが、成人再発とは同程度であった(図6-b)。ヒスタミン気道過敏性に関しては小児発症、思春期発症が成人発症、成人再発と比較して有意に亢進していた(図6-c)。

今回の結果からも小児発症、思春期発症がほぼアトピー型であり、成人発症では非アトピー型が半数近く占めることから(図3)、すでに多くの報告で示されているように気道過敏性の亢進とアトピー素因が関連があることが示唆される。しかもこの結果はヒスタミン気道過敏性で特に顕著であった。また長期間の罹病期間により成人としての初診時の気道過敏性がより亢進していた可能性、さらに今回検討した症例がいわゆる小児期にはICSが普及されていない時代だったため、抗炎症薬によるearly interventionは行われていなかったことの可能性も考えられる。

### VI. 成人喘息のICSの反応性

当センターでは成人喘息を対象としICS療法を行い、日常臨床の一環として、気道過敏性の経過を追跡している。その臨床成績の一つとして過去にICS治療後の気道過敏性の治療前後での比(post AchPC<sub>20</sub>/pre AchPC<sub>20</sub>)について検討した<sup>23)</sup>。その結果、ICSを使用しない場合は小児発症、成人再発、成人発症ともにアセチルコリン気道過敏性の有意な改善を認めなかった。またICS(主にCFC-BDP)を使用した場合は、成人発症および成人再発ではアセチルコリン気道過敏性が約7倍に改善したが小児発症では約3倍の改善であり、臨床的に有意な改善(臨床的な改善とは4倍以上の改善を意味する)を認めなかった。またヒスタミン気道過敏性については、成人発症、成人再発型および小児発症ともにICS治療後も有意な改善を認めなかった。

しかし最近ではFP-DPI, BUD, HFA-BDP

a: 発症年齢と初診時年齢

	小児発症	思春期発症	成人再発	成人発症
発症年齢 (歳)	6.4 ± 4.3	16.9 ± 1.5	37.1 ± 13.1	43.4 ± 13.6
初診時年齢 (歳)	28.9 ± 13.3	31.4 ± 14.6	42.4 ± 14.1	47.6 ± 13.2

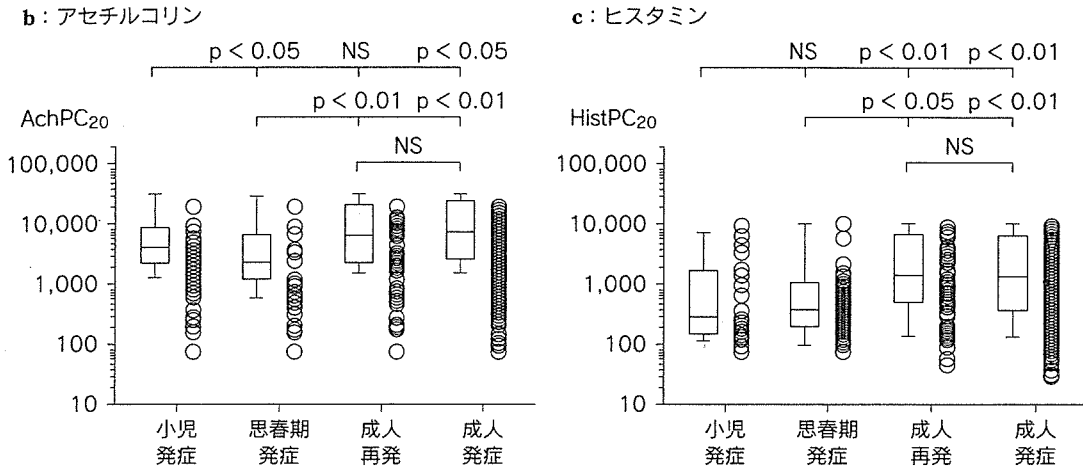


図6 発症年齢別の気道過敏性

などICSの質や吸入効率が改善され、臨床症状の改善だけでなく、アセチルコリン気道過敏性が正常域（すなわち  $AchPC_{20} > 20,000 \mu g/ml$ ）まで改善する症例が増加した。そこでICSを使用しアセチルコリン気道過敏性が正常域まで改善した94例と治療後も気道過敏性が残存した110例（残存群： $AchPC_{20} < 5,000 \mu g/ml$ ）について発症別（小児発症、成人発症）に分けて背景因子を解析した<sup>24)</sup>。

成人発症では治療後気道過敏性が正常域まで改善した群は過敏性残存群と比較して、初診時の肺機能(FEV1%)が高値であり、初診時のアセチルコリン気道過敏性が軽度であり、発症からICS導入までの期間が短く、ICS一日使用量が多いことが明らかとなった(図7)。しかし、小児発症では初診時FEV1%、発症からICS導入までの期間、ICS一日使用量は治療後気道過敏性正常域群と残存群では有意差を認めず、初

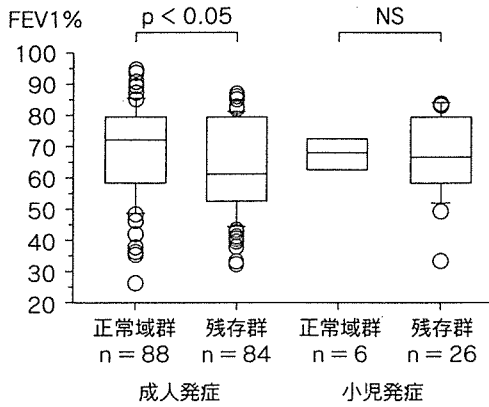
診時のアセチルコリン気道過敏性が亢進しているほど気道過敏性が改善しにくいという結果であった。

この結果から成人発症では気流制限が軽度であり、気道過敏性が比較的軽度である症例ではICSの早期導入、十分量の使用によりアセチルコリン気道過敏性が正常域まで改善する症例も多いことを示すと同時に、小児発症では気道過敏性が正常域まで改善する、しないはICSの治療量、導入時期などに影響されないことを示唆している。

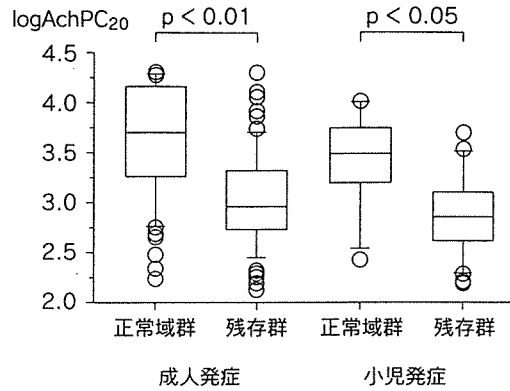
また治療後気道過敏性正常域群と残存群の喘息発症年齢型別の検討では、正常域群では成人発症が93%であり、小児発症は7%に過ぎなかった。しかし、過敏性残存群では小児発症は39%にも及んだ(図8)。これは成人喘息全体の小児発症の割合(19.2%)と比較してもかなり多いといえるであろう。小児発症では治療後も



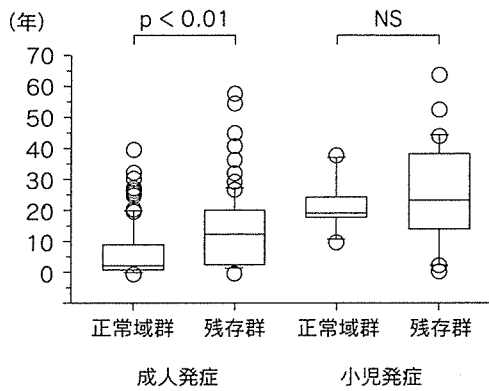
a: 初診時 FEV1%



b: 初診時アセチルコリン気道過敏性



c: ICS 導入までの期間 (年)



d: ICS 一日使用量 (BDP 換算)

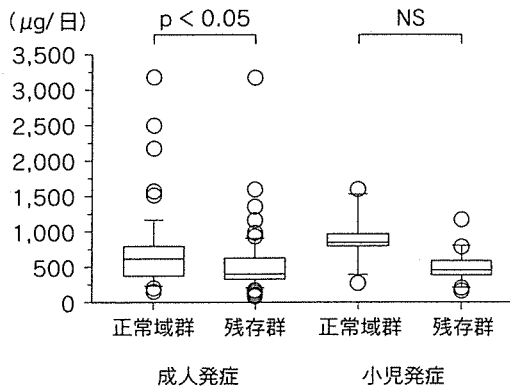
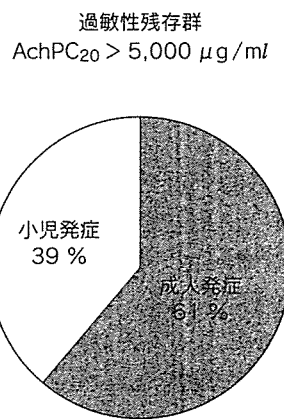
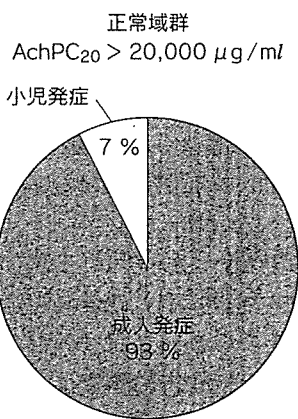


図7 治療後アセチルコリン気道過敏性正常域群と過敏性残存群の小児、成人発症別の差異



Chi-square test:  $p < 0.01$

図8 治療後アセチルコリン気道過敏性正常域群と過敏性残存群の喘息発症年齢

気道過敏性が残存する症例が多く、アトピー素因の強さか、過敏性に対する遺伝性が背景に存在するのか、罹病期間の長さによるリモデリングによるのか、いまだに解明されていない。

### VII. 小児喘息が成人へキャリアオーバーするということは

小児喘息が寛解する年代は10歳代が多いと考えられており<sup>6)</sup>、その年代には当然思春期も含まれている。また成人に持ち越す小児喘息(小児発症寛解なし)も思春期を経過する。成人へキャリアオーバーを考えるうえで思春期は非常に重要である。思春期喘息は難治性で死亡率も高いと考えられており、松井ら<sup>25)</sup>の小児喘息発症22~35年後の長期予後調査では、思春期、若年成人に治癒する症例もあるが、思春期までに治癒しなかった症例では成人では中等症以上の重症が多くなると報告している。思春期では受診率、服薬コンプライアンスなど小児、成人と比較して治療内容が不十分であることも重症化の一因と考えられる。

当センターでは過去に小児発症成人喘息患者を対象とし、アンケート形式により思春期(中学生、高校生、19~20歳)における治療内容、臨床症状、小児期および現在からみた印象について調査した<sup>26)</sup>。その結果、小児期からみた思春期の印象が寛解、改善と回答した症例は全体の50~60%であるのに対し、成人からみた思春期の印象が症状なし、よかったと回答した症例は34~42%であり、逆に悪かったと回答した症例は約44%存在した。この結果は小児期から思春期にかけて軽症化するものの症状が持続し、成人へと移行後もさらに軽症化する症例が存在することを示している。軽症化した時期にさらに十分量のICS治療が行われれば、治癒・寛解率も変化する可能性があるかもしれない。

### VIII. Early intervention はキャリアオーバーを防げるか

これまでの数々の報告より小児喘息の成人期への移行に関する要因はアレルギー素因の有無、呼吸機能検査での閉塞性障害、気道過敏性の有無、臨床症状の頻回反復症例、女性であることなどが危険因子であることが示唆される。その多くはすでに遺伝的に、あるいは幼少期早期の環境によって定められているということになる。Waalkensら<sup>27)</sup>はbudesonideで治療した小児喘息患者を対象とし、28~36カ月間の無症状期間を確認しても中止によって臨床症状の増悪を認めると報告し、CAMP study<sup>28)</sup>では長期間の治療を行っても治療中止によってplacebo群と同等までに悪化するという報告もある。Warkeら<sup>29)</sup>は臨床的寛解に至った小児喘息の気管支肺胞洗浄を行い、寛解症例においても好酸球増多を示す症例が存在することを報告している。

気道の好酸球性炎症の鎮静化が閉塞性障害の改善、さらには気道過敏性の消失へとつながるのであれば、症状が軽症化している小児喘息に対してのICS導入、診断できた時点での小児喘息に対してのearly interventionとしてのICS導入が、成人期への持ち越しを予防する可能性も十分に期待できるのではないかと考える。今後のprospectiveな研究が期待される。

#### おわりに

小児喘息の予後を考えるうえでは遺伝素因(アトピー、気道過敏性)、罹病期間、抗炎症薬としてのICS治療内容、治療効果など多岐にわたって検討する必要がある。transient wheezer, non-atopic wheezer, persistent wheezingから喘息への移行への予測が可能になり、ICSの早期導入が可能になり、治癒・寛解率が増加する可能性があるかと期待したい。

文 献

- 1) 秋山一男：成人喘息の疫学調査から喘息の特徴を考える。日本胸部疾患学会雑誌 **32**：200-210, 1994
- 2) 秋山一男ほか：成人気管支喘息の新しい分類の提唱—小児発症喘息，成人発症喘息，成人再発喘息。アレルギー**41**：727-738, 1992
- 3) 秋山一男ほか：我が国の成人喘息患者の実態調査。国立病院治療共同研究所・国立療養所中央研究，研究報告書，pp 28-36, 1998
- 4) 釣木澤尚実ほか：成人喘息における小児発症喘息と成人発症喘息の異同一内科から。日本小児アレルギー学会誌 **18**：437, 2004
- 5) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NIH Publication, pp 18-20, 2002
- 6) Strachan DP, Butland BK, Anderson HR：Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* **312**：1195-1199, 1996
- 7) Sears MR et al：A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* **349**：1414-1422, 2003
- 8) Bronnimann S, Burrows B：A prospective study of the natural history of asthma. *Chest* **90**：480-484, 1986
- 9) Toelle BG et al：Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J* **23**：66-70, 2004
- 10) Taylor DR et al：Asthma in remission. Can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest* **127**：845-850, 2005
- 11) Xuan W et al：Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze result from a longitudinal population study. *Am J Respir Crit Care Med* **161**：1820-1824, 2000
- 12) Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A：The Melbourne Asthma Study 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* **109**：189-194, 2002
- 13) Vonk JM et al：Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* **59**：925-929, 2004
- 14) Gerritsen J et al：Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* **140**：1325-1330, 1989
- 15) 徳山研一ほか：無症状期喘息児の気道閉塞状態，特に末梢気道閉塞の評価とその可逆性に関する検討。アレルギー**48**：1083, 1999
- 16) Barbato A et al：Airway inflammation in child asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **168**：798-803, 2003
- 17) Olivieri D et al：Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate airway inflammation and remodeling in mild asthma；A placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* **155**：1864-1871, 1997
- 18) Bergeron C et al：Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma；Effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol* **116**：983-989, 2005
- 19) Laitinen LA, Laitinen A：Remodeling of asthmatic airways by glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* **97**：153-158, 1996
- 20) Taussig LM：Tucson Children's Respiratory Study；1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* **111**：661-675, 2003
- 21) Castro-Rodriguez JA et al：A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* **162**：1403-1406, 2000
- 22) Pauwels RA et al：Early intervention with budesonide in mild persistent asthma；A randomized, double-blind trial. *Lancet* **361**：1071-1076, 2003
- 23) 釣木澤尚実ほか：成人喘息における吸入ステロイド療法の効果（成人発症喘息と小児発症喘息の比較）。アレルギー**50**：239, 2001
- 24) 釣木澤尚実ほか：吸入ステロイド療法（ICS）により気道過敏性が正常化した成人喘息患者の背景因子の検討 2。アレルギー**52**：348, 2003
- 25) 松井猛彦ほか：小児気管支喘息発症 22-35 年後の長期予後。アレルギー**36**：197-204, 1987
- 26) 富田尚吾ほか：成人喘息の予後—寛解患者調

- 査結果より. アレルギー48 : 309, 1999
- 27) Waalkens HJ et al : Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroids (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 148 : 1252-1257, 1993
- 28) The Childhood Asthma Management Program Research Group : Long-term effect of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 343 : 1054-1063, 2000
- 29) Warke TJ et al : Outgrown asthma dose not mean no airways inflammation. *Eur Respir J* 19 : 284-287, 2002
-