

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

成人喘息の寛解を目指した
治療薬の減量・中止に関する研究

平成18年度 総括研究報告書

平成19年3月

主任研究者 小林 信之

目 次

I. 総括研究報告

- 成人喘息の寛解を目指した治療薬の減量・中止に関する研究 -----2
小林 信之（国立国際医療センター呼吸器科医長）

II. 分担研究報告

1. 喘息治療薬の中止法確立のための臨床研究 -----6
工藤 宏一郎（国立国際医療センター国際疾病センター長）
2. 喘息治療ステップダウンのための呼気凝縮液を用いた基礎研究 -----8
大田 健（帝京大学医学部内科学講座教授）
3. 喘息治療薬の中止方法確立のための誘発喀痰を用いた気道炎症マーカーに関する基礎研究 -----11
永田 真（埼玉医科大学呼吸器内科教授）
4. 咳喘息・咳優位性喘息における検討 -----14
上村 光弘（独立行政法人国立病院機構災害医療センター呼吸器科医長）

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

成人喘息の寛解を目指した治療薬の減量・中止に関する研究

主任研究者 小林信之（国立国際医療センター呼吸器科医長）

研究要旨

本研究は、適切な薬物治療により喘息のコントロールが良好となっている患者において、治療薬剤を減量あるいは中止してよい基準を明らかにすること、そして、無治療・無症状の状態である「寛解」を規定する因子を明らかにすることを目的とした多施設共同臨床研究である。対象は適切な治療によりトータルコントロールの得られている持続型の成人喘息患者であり、今回作成した「治療薬減量・中止プロトコル」に則り治療のステップダウンを行ってその後の経過を観察し、喘息コントロールの達成維持を可能とする因子、さらに治療中止1年後の寛解を規定する因子を求める。本年度は共同研究プロトコルを作成し、ピークフロー測定や気道過敏性検査などの検査・評価方法を統一した。研究計画は各施設の倫理委員会の承認を受け、選択基準を満たす患者の同意を得て研究を開始した。喘息の良好なコントロールを得るためには気道炎症の制御が重要と考えられるが、共同研究を補強するための個別研究として、誘発喀痰や気道凝縮液中の炎症性マーカーについての基礎的な検討を行った。誘発喀痰中のマーカーとしては、好酸球の他に好中球、TNF- α が重症喘息で増加しており、呼気凝縮液中のマーカーとしてはVEGF、GM-CSF、Eotaxinと喘息重症度との関連性が示唆され、これらのマーカーの測定はステップダウン時の指標となりうると思われた。喘息患者にとって不必要な薬剤は中止すべきであり、適切な減量・中止基準を見出すことができれば医療経済学的にも有用な情報を与えると考えられる。

分担研究者

工藤宏一郎	国立国際医療センター国際疾病センター長
大田 健	帝京大学内科学教授
永田 真	埼玉医科大学呼吸器内科教授
上村 光弘	国立病院機構災害医療センター呼吸器科医長

てはならないのか、すなわち治療薬中止のための基準（気道過敏性、気道炎症、気道閉塞、治療期間、罹病期間など）については明らかになっていない。また、喘息状態が十分にコントロールされた後は、使用している吸入ステロイドの用量を減量する、すなわちステップダウンをすることが多いが、どのような患者にどのような時期にステップダウンをすべきかどうかという基準（減量基準）についても明らかになっていない。本研究の目的は、適切な治療により喘息のコントロールが良好となった患者において、治療薬剤を減量あるいは中止してよい基準を明らかにすること、そして、無治療・無症状の状態である「寛解」を規定する因子を明らかにすることである。気道炎症の慢性化をきたす前に寛解・治癒に至らしめるような治療法が確立され、喘息患者が寛解に導かれる、あるいは最小限の治療薬でコントロールが維持されれば、喘息罹患率は減少し、患者のQOLの向上をもたらすだけでなく、社会的問題となっている喘息死の撲滅や医療費節減などの厚生医療の向上に寄与するものと考えられる。

A. 研究目的

気管支喘息の治療については、吸入ステロイドを中心とした薬物療法の進歩により、喘息症状はコントロールされやすくなってきたが、治療を中止すると再び悪化し元の喘息の状態に戻ってしまうことが多いとされている。しかし一方では、治療の必要性がなくなり寛解・治癒に至る患者が存在するのも事実である。そして、寛解の状態となっている患者に不必要な薬剤を使用し続けることは、患者にとって不利益であり、副作用を招来するだけでなく、医療経済学的にも問題であろう。どのような患者がどのような時期に吸入ステロイド療法を中止して寛解となりうるのか、どのような患者が治療を継続しなく

B. 研究方法

本研究班では、治療薬剤の減量あるいは中止の基準、さらに喘息の寛解を規定する因子を明らかにすることを目的とした多施設共同臨床研究と、その解明に関連する個別研究を実施する。(図1)

1) 治療薬減量・中止、喘息寛解に関する研究：喘息治療薬の減量・中止のための基準、喘息の寛解を規定する因子を明らかにする研究は、国立国際医療センター、帝京大学、埼玉医科大学、国立病院機構災害医療センターによる多施設共同臨床研究であり、共通する研究プロトコルの作成から始める。対象となる患者は、参加施設に通院中の成人気管支喘息患者のうち、吸入ステロイドを主体とする治療により良好なコントロールの得られている軽症または中等症の持続型喘息患者である。患者の背景因子を確認した後、治療薬の減量前の喘息状態(気道過敏性、呼吸機能)の評価を行った後、作成した「減量・中止プロトコル」に従って治療薬剤をステップダウン方式に減量し、低用量吸入ステロイドで十分なコントロールが得られていれば薬剤投与を中止する。減量または中止の結果として成功群と失敗群に分け、減量・中止の成功を規定する因子を求める。治療中止1年後にも無治療で喘息の良好なコントロールが得られていれば「寛解」とし、多変量解析により寛解を規定する因子を求める。研究班全体の目標症例

数は200名である。

(倫理面への配慮) 治療薬の減量・中止により喘息症状の悪化する可能性があるが、被験者に利益となる点も多く、研究の目的・意義・方法を文書により十分に説明し、文書で同意を得た上で実施する。各施設における倫理委員会の審査により研究計画の承認を得る必要がある。

2) 個別研究：喘息治療薬の中止法確立のための臨床研究(工藤)では、発症早期の罹病期間の短い喘息患者を対象に、経口ステロイドを用いた早期集中治療を行い、治療薬を中止した後の喘息状態を評価する。喘息治療ステップダウンのための呼気凝縮液を用いた基礎研究(大田)では、喘息患者における気道病態の評価として、呼気凝縮液中のサイトカイン・ケモカインを測定し、喘息重症度別の検討を行う。喘息治療薬の中止方法確立のための誘発喀痰を用いた気道炎症マーカーに関する基礎研究(永田)では、気道炎症の病態評価方法として誘発喀痰を用い、その中の各種炎症性マーカーの評価が治療薬の減量・中止の目安になるかどうかについて検討する。咳喘息・咳優位性喘息におけるステロイドネブライザーの有用性の検討(上村)では、従来の高用量吸入ステロイドとステロイドネブライザーによる治療効果を比較し、寛解に至る例のある場合は、それに関与する因子について検討する。

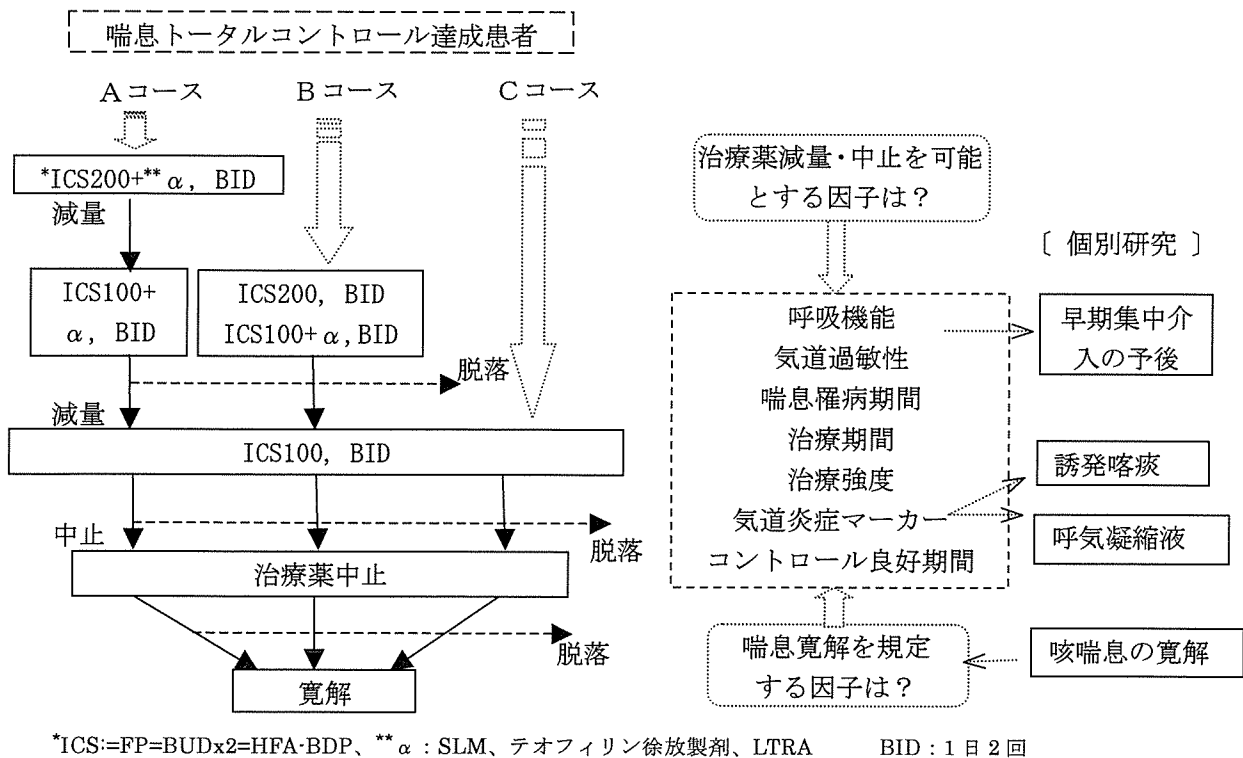
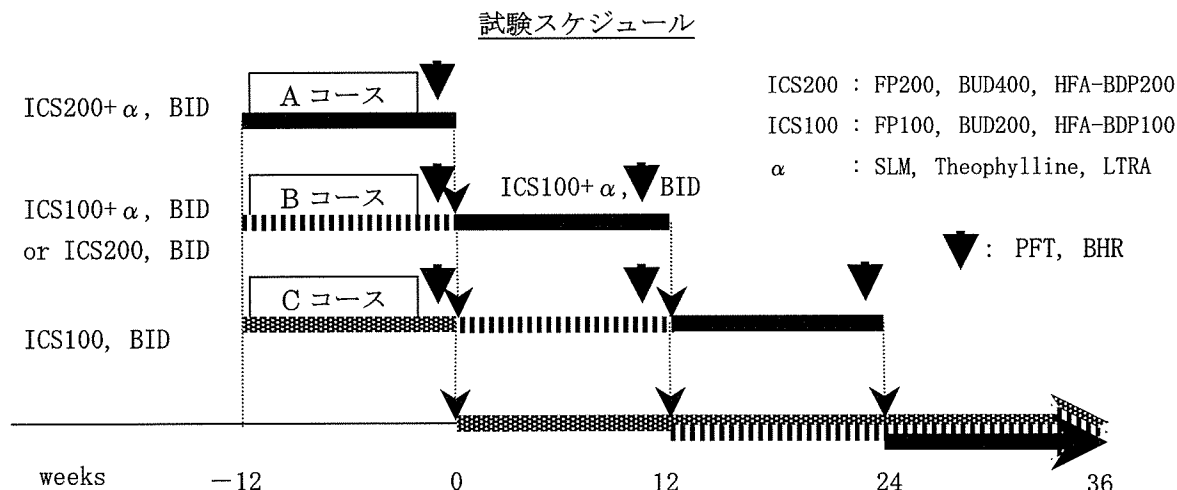


図1 成人喘息の寛解を目指した治療薬の減量・中止に関する研究

図2 喘息治療薬の減量・中止プロトコール



C. 研究結果

1) 臨床研究共同プロトコールの作成と各施設における倫理審査

研究対象患者は、各参加施設において外来通院中の持続型成人喘息患者のうち、吸入ステロイド（吸入ステロイド単剤、あるいは吸入ステロイドに長時間作用性 β_2 刺激薬、テオフィリン徐放製剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬のうち1剤を追加）の使用により、喘息のトータルコントロールが3カ月以上得られているものである。トータルコントロールとは、1)日中の症状がない、2)PEFが予測標準値の80%以上、3)短時間作用性吸入 β_2 刺激薬（SABA）によるレスキュー治療がない、4)夜間の覚醒がない、5)急性増悪がない、6)救急外来受診がない、7)治療の変更を要するような副作用がない、という条件を満たすものである。患者の背景因子（罹病期間、有症状期間、病型、治療期間、吸入ステロイド使用期間など）を確認し、呼吸機能検査、気道過敏性検査（メサコリン試験）を施行する。トータルコントロールが達成されていれば、以下の「減量・中止プロトコール」に準じてステップダウンして12週間治療し、さらに良好なコントロールが続いていればステップダウンを続けていく。

〔減量・中止プロトコール〕（図2）

- ① *ICS200 μ g + **SLM、1日2回 → ICS100 μ g + SLM、1日2回 → ICS100 μ g、1日2回 → 中止
- ② ICS200 μ g（または ICS100 μ g + SLM）、1日2回 → ICS100 μ g、1日2回 → 中止
- ③ ICS100 μ g、1日2回 → 中止

*ICS := FP = BUDx2 = HFA-BDP、**SLM : またはテオフィリン徐放製剤、LTRA

減量または治療中止後の12週間のうち、後半8週間において7週間以上でトータルコントロールを達成できた場合は、減量または治療中止成功と判定する。トータルコントロールを維持できなくてもウェルコントロール（完全ではないが、ほぼコントロールできている状態）が達成されていれば、ステップダウンした治療を続ける。ウェルコントロールの達成もできなかった場合は、減量または治療中止失敗と判定し、減量/中止前の治療レジメンにステップアップする。治療中止後1年間観察し、トータルコントロールの得られている場合を「寛解」と定義し、寛解を規定する因子を多変量解析により求める。また、ステップダウンの各段階において、トータル（またはウェル）コントロールが維持された群と維持できなかった群に分け、トータル（またはウェル）コントロールの維持に関与する因子を多変量解析により求める。

以上を共通の研究プロトコールとして各施設で倫理委員会に申請し、承認を得た。ピークフローメーターはミニライト®に統一し、使用するスパイロメーターは統一したものを使用し、気道過敏性検査方法はメサコリンによる標準法に統一して行うことにした。各施設にて、選択基準を満たす患者を登録し研究を開始した。

2) 早期集中介入による臨床研究（工藤）

発症2年以内の喘息に対して、早期集中介入を行った患者の1年後の寛解率は高く、それを規定する因子として、喘息罹病期間、治療完遂率、ウイルス感染による発症が有力な因子として捉えられた。治療終了1年後に喘息の寛解がみられた患者のうち、約70%は5年後でも寛解を維持していた。

3) 呼気凝縮液を用いた基礎研究 (大田)

呼気凝縮液中のサイトカイン・ケモカイン・増殖因子として、GM-CSF, Eotaxin, VEGF を測定した結果、ステップ 3+4 群ではステップ 1+2 群と比較して VEGF が有意に低値であり、その解釈としてステップ 3+4 群では吸入あるいは経口ステロイド薬が過十分量投与されている可能性が示唆された。GM-CSF, Eotaxin に関しては有意ではないが同様の傾向を認められた。

4) 誘発喀痰を用いた気道炎症マーカーに関する基礎研究 (永田)

持続性喘息患者では健常人と比較して誘発喀痰中の好酸球比率が増加し、このような好酸球性炎症の残存する例では吸入ステロイドの中止が困難であることが推定された。また、重症喘息では TNF- α と関連する好中球比率の上昇を認め、好中球が遊走する過程で好酸球の組織集積段階を調節する可能性が示唆された。

5) 咳喘息・咳優位性喘息における検討 (上村)

高用量の吸入ステロイドによる治療で改善しない咳喘息・咳優位性喘息の治療として、デキサメサゾンを使用したネブライザーによる治療を行った。その結果、症状の改善例が多く認められ、その中で寛解に至る例がみられた。

D. 考察

吸入ステロイド使用の普及により喘息のコントロールは得られやすくなったが、その減量あるいは中止をして良い基準については明らかになっていない。本研究の Primary Outcome は、喘息治療薬（コントローラー）中止の基準を求めることである。治療薬の中止に際しては、喘息症状だけでなく呼吸機能、気道過敏性に加えて、気道炎症のコントロールの程度を評価してから行うのが理想的と思われる。気道炎症を評価する方法として、呼気中 NO 測定や誘発喀痰を用いた検査のほか、最近では呼気凝縮液を用いた検査の有用性について検討されている。しかし、これらの検査は研究目的以外の一般臨床ではほとんど行われていない。しかも、コントロール良好な患者を主に扱うのは、喘息やアレルギーの専門施設ではなく一般の病院・医院であり、そのような施設では気道炎症を評価するための上記のような検査を行うことは現時点では不可能である。成人喘息の基本病態は慢性の気道炎症であるが、治療により寛解することもある。我々は、喘息治療薬の減量・中止を可能とする有用な指標として、治療強度、治療期間、喘息罹病期間、喘息のトータルコントロール期間な

どの因子が候補にあがると考えている。そして、これらの因子のほかに呼吸機能や気道過敏性などの因子を含め、喘息寛解を目指した治療薬中止のための最も適切な基準を求めるのが本研究の目的である。本研究班では研究プロトコルの作成に際し、それまで各施設でまちまちであった呼吸機能検査、気道過敏性検査の方法を統一し、ピークフロー測定や喘息日誌の評価方法も統一した。そして、研究に参加していただく喘息患者の登録を開始している。

さらに、本研究班では、共通プロトコールによる臨床研究と平行し、治療薬の適切な減量・中止のための有用な指標を検索する目的で、誘発喀痰中の気道炎症マーカーや、より簡便な気道炎症の評価法として期待される呼気凝縮液を用いた検査についても検討を進めていく。咳喘息の一部は喘息に移行するとされているが、その予後に関しては明らかになっていない点も多い。従って、喘息に進展することなく、咳喘息自体を寛解に持ち込むための方法についての検討も必要であろう。

E. 結論

喘息治療薬の減量および中止基準を求める共同研究のための準備が整い、すでに患者を対象とした研究を開始した。そして、次年度以降は対象患者数を増やして検討を進めていく。喘息寛解を規定する因子が判明すれば、その患者の予後が推定され、患者 QOL の向上、医療費節減にも貢献すると考えられる。

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) Kudo K, Arioka H, Takeda Y, Handa S, Kawana A, Kamimura M, Yamauchi Y, Nagase H, Kobayashi N, Kabe J: An early intensive intervention for remission of asthma in adults. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Kyoto, 2006.
- 2) 小林信之: 成人喘息における早期介入—吸入ステロイド—. アレルギー54, 975, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
分担研究報告書

喘息治療薬の中止法確立のための臨床研究

分担研究者 工藤宏一郎（国立国際医療センター国際疾病センター長）
研究協力者 小林信之（国立国際医療センター呼吸器科医長）

研究要旨

気管支喘息の基本病態は慢性の気道炎症であり、発症早期から吸入ステロイドを中心とした抗炎症療法を開始（早期介入）すれば、喘息のコントロールおよび予後は良好となることが示されている。しかし、使用する薬剤とその用量、治療期間、治療中止の可能性など明らかになっていない点も多い。われわれは、発症2年以内の154例の成人喘息患者を対象に、経口ステロイドを2週間、引き続いて吸入ステロイドを16週間投与して治療を終了する早期集中介入（early intensive intervention）を施行し、その有用性について検討した。Early intensive treatment 群（G1）はガイドライン法によるコントロール群（G2）に比べて喘息寛解率は有意（ $p < 0.05$ ）に高率であった。予後良好を規定する因子として、①発症から治療に至る罹病期間（喘息期間、asthma duration）、②治療の完遂性、③発症契機として感染（ウイルス感染）が明確なものが有力な因子として捉えられた。発症6ヶ月、early intensive treatment 治療完遂の2者を満たす例の1年後の寛解率は73%であった。1年後に寛解となった患者の5年後の喘息の状態については、その70%が寛解を維持しており、1年後に症状はあるが無治療であった患者の5年後については、その28%が寛解を維持していた。成人喘息患者の中には無治療・無症状となるものも存在するが、喘息の寛解を導くには早期介入、とくに早期集中介入が有用であることが示唆された。

A. 研究目的

気管支喘息の治療は、この10数年間でとりわけ薬物療法においては、格段の進歩をとげた。しかしコントロールがかなり可能になった現段階でも喘息ガイドラインをみてもわかるように、コントロールされた喘息において1) 薬物療法をいかに減量するのか(step down法の確立)、2) また、減量が可能なのか、3) あるいは中止が可能かどうか（寛解、根治が可能か）、4) 治療に入る前、あるいは減量・中止に向かう前に2), 3) を予測できないのかどうか等、まだ明らかでない。喘息のコントロールが可能になった現在としては大多数の喘息の重症度の減弱をはかること、重症化の予防あるいは喘息の寛解に向けての治療法の確立等が今後の重要な課題であり、より現実的なものとして取り組むべきものではないだろうか。今回この様な目的をもって喘息を寛解に導く治療方法と、その為の有意な因子を見出すことに焦点をあてた。

B. 研究方法

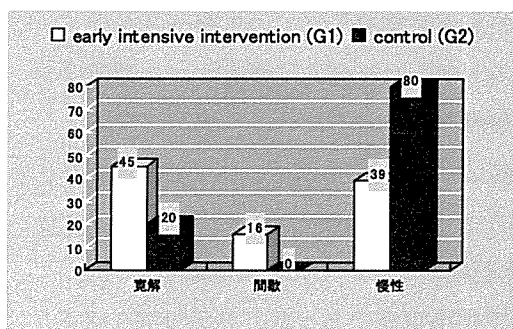
発症2年以内の154例の成人喘息(17~65才)を対象に、経口ステロイド(プレドニゾロン換算0.5mg/kg/日)14日間、そして吸入ステロイドBDPを800 μ g/日8週、続いて400 μ g/日8週投与し、また、気管支拡張薬(β 2刺激薬、徐放性テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬)の併用を行い(early intensive intervention)、症状が安定した場合は、18週の治療で薬物療法の治療を中止し、1年間の経過を観察した(early intensive treatment 群: G1)。この間、要所的に呼吸機能、気道過敏性、peak flow、またIgE、RAST、末梢血好酸球等を測定した。治療のコントロール群(G2)としてガイドラインに従って喘息重症度に則り、吸入ステロイドを中心とした治療を同期間行った。治療終了1年間、無治療で無症状、または風邪などで症状が出現したが抗喘息治療を必要としなかったものを寛解と定義し、両群における喘息寛解率を求めた。また、予後良好を規定する因子を多変量解析により求めた。さらに、1年後に無治療かつ無症

状となった患者を対象に、その5年後の喘息状態についての予後調査を行った。

C. 研究結果

寛解率は early intensive treatment 群 (G1) で45%、ガイドライン法によるコントロール治療群 (G2) で20%であり、G1で有意($P < 0.05$)に予後良好の結果となった(図1)。予後を規定する因子として、①発症から治療に至る罹病期間(喘息罹病期間: asthma duration)が短ければ短い程、予後良好である。また、②治療の完遂性と③発症契機として感染(ウイルス感染)

図1 治療終了1年後の状態



D. 考察

上記の治療終了後1年間の経過観察では、喘息の予後において早期診断、早期集中治療が極めて重要であることを強く示唆する。同時に治療期間を固定すれば早期診断の因子が決定的であることを示唆するが、他方、喘息罹病期間はある程度長期になっても治療期間を長期に保つようになれば薬物の中止は可能と思われた。また、治療終了1年後に寛解の得られた患者では、5年後にも寛解の続いていることが多く、治療中止後に再増悪した例でも Step1 および Step2 であり、ほとんどの例で喘息コントロールは良好に保たれていることが示された。

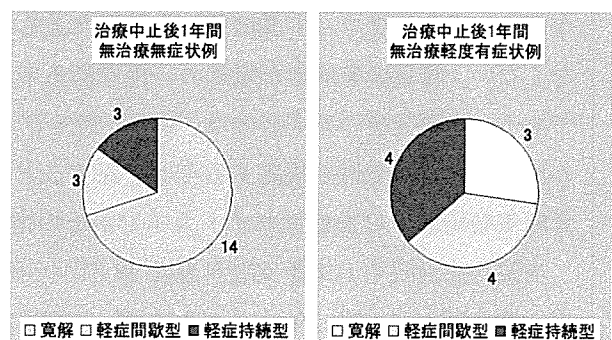
E. 結論

喘息の寛解を目指す治療として、治療強度、治療期間、喘息罹病期間、喘息のトータルコントロール期間が重要な因子であることが示唆される。これらを総合的に検討するにあたり、総括研究は一つの重要な示唆を与えると思われる。

F. 研究発表

が明確なものが有力な因子として捉えられた。受診時の喘息重症度や、病型は有意な因子でなかった。同時に予後を左右するのは多因子であることも明らかになった。発症6ヶ月、治療完遂の2者を満たす例の寛解率は73%であった。治療終了5年後の喘息状態の評価: 治療終了1年間で無治療無症状例では、5年後においても寛解の得られている例が70%、軽症間歇型となっている例が15%、軽症持続型が15%であり、また、治療終了1年間で感冒などにより症状があったが抗喘息治療を必要としなかった例のうち寛解の続いている例は28%であった。

図2 治療終了後、更に5年後の状態



1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Kudo K, Arioka H, Takeda Y, Handa S, Kawana A, Kamimura M, Yamauchi Y, Nagase H, Kobayashi N, Kabe J: An early intensive intervention for remission of asthma in adults. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Kyoto, 2006.
- 2) 足立 満、石原享介、井上洋西、工藤宏一郎 他: 中等度から重症の成人喘息における新規吸入ステロイド薬: シクレソニドとCFC-ベクロメサゾンの有用性比較. アレルギー 55: 1097, 2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

喘息治療ステップダウンのための呼気凝縮液を用いた基礎研究

分担研究者 大田 健 帝京大学医学部内科学講座教授
研究協力者 長瀬洋之 帝京大学医学部内科学講座講師
足立哲也 帝京大学医学部内科学講座講師

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と考えられており、近年では吸入ステロイド薬を中心とする抗炎症治療の普及により、そのコントロールは格段に進歩した。しかしながら、吸入ステロイド薬の質・力価が向上した反面、過量の治療が継続されているケースも少なくない。喘息の有病率が増加の一途を辿る中、医療費のコスト増大は社会的に憂慮すべき問題である。本研究班の研究目的は、過剰治療を防止して適切な治療を維持するために、喘息治療薬の減量・中止可能性を規定する指標を探ることである。今年度は、その基礎検討として、喘息患者呼気凝縮液中の炎症性サイトカインがその指標となりうるかどうかを検討した。

当院外来通院中の気管支喘息患者 48 例から同意を得て呼気凝縮液を採取した。喘息患者 48 例中、GM-CSF は 13 例、Eotaxin は 13 例、VEGF は 11 例において検出可能であった。ステップ 1+2 とステップ 3+4 に分類して検討したところ、ステップ 3+4 群では、ステップ 1+2 群と比較して、VEGF が有意に低値であった (Mann-Whitney U test, $p=0.02$)。GM-CSF, Eotaxin に関しても同様の傾向を認めたものの、有意差は認めなかった。

VEGF は、血管新生因子として知られているが、気管支喘息気道においても血管新生が亢進していることや、気道の血管密度と VEGF レベルが相関することが報告されている。また、気管支肺胞洗浄液や誘発喀痰中で VEGF 発現が増加していることや、吸入ステロイド投与後に肺組織の VEGF レベルが減少することも報告されている。

今回の我々の検討では、呼気凝縮液中の VEGF はステップ 3+4 で、ステップ 1+2 に比較して有意に低値をとった。この差は吸入や内服ステロイドを中心とした治療レベルを反映している可能性を示唆しており、有効なステップダウン法のマーカーの候補と考えられた。今年度は VEGF を含む複数の分子が、呼気凝縮液において評価可能であることが判明したため、次年度以降はステップダウンの前後で呼気凝縮液を評価し、ステップダウン成功因子の同定を目指したい。

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、炎症の程度・リモデリングが重症度を規定するすると考えられている。近年では、吸入ステロイド薬を中心とする抗炎症治療の普及により、その病勢コントロールは格段に進歩した。しかしな

がら、吸入ステロイド薬の質・力価が向上した反面、その強力な効果により喘息の病勢が完全にコントロールされているにも関わらず、過量の治療が継続されているケースも少なくない。喘息の有病率が増加の一途を辿る中、医療費のコスト増大は社会的に憂慮すべき問

題である。本研究班の研究目的は、そのような問題を打開すべく、喘息治療薬の減量・中止を目的とした指標を探ることである。今年度は、その取りかかりの基礎研究として、喘息患者呼気凝縮液中の炎症性サイトカインがその指標となりうるかどうかを検討した。

B. 方法

当院外来通院中の気管支喘息患者 48 例から、同意を取得後に呼気の採取を行った。EcoScreen (EAGER 社) を使用して、呼気を 15 分採取し、得られた凝縮液は -80°C に凍結保存した。採取した検体を凍結乾燥後、PBS に再融解した、10 倍濃縮液を測定に使用した。濃縮したサンプル中のサイトカイン・ケモカインの測定には Luminex 200 (日立) を用い、測定キットとして Bio-Plex Cytokine Assay (Bio-Rad) を使用した。

C. 結果

気道炎症病態を評価する呼気凝縮液中のサイトカイン・ケモカイン・増殖因子として、GM-CSF, Eotaxin, VEGF を選択した。喘息患者 48 例中、GM-CSF は 13 例、Eotaxin は 13 例、VEGF は 11 例において検出可能であった。ステップ 1+2 とステップ 3+4 に分類して検討したところ、ステップ 3+4 群では、ステップ 1+2 群と比較して、VEGF が有意に低値であった (Mann-Whitney U test, $p=0.02$)。GM-CSF, Eotaxin に関しても同様の傾向を認めたものの、有意差は認めなかった。

図 1. 呼気凝縮液中 VEGF 濃度

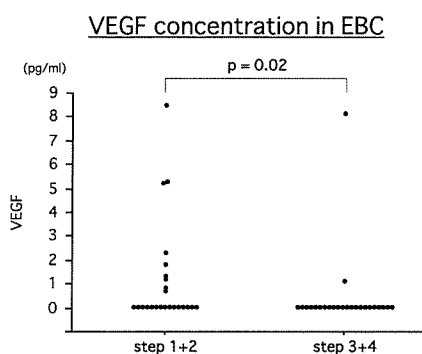


図 2. 呼気凝縮液中 Eotaxin 濃度

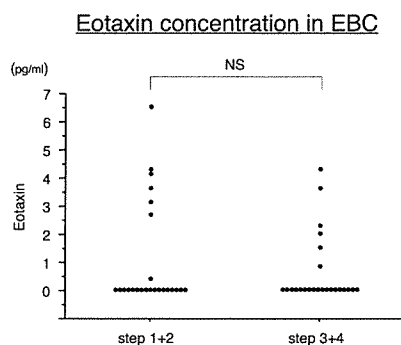
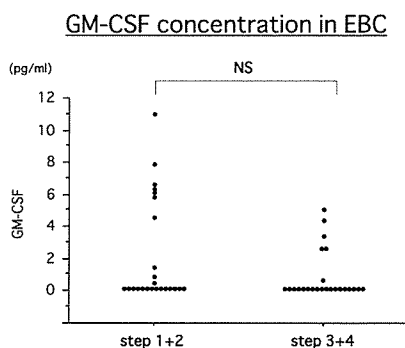


図 3. 呼気凝縮液中 GM-CSF 濃度



D. 考察

VEGF は、血管新生を促す成長因子として知られているが、気管支喘息気道においても血管新生が亢進していることや、気道の vascularity と VEGF レベルが相関することが報告されている。また、OVA による喘息動物モデルでは、血管新生のみならず、Th2 炎症形成を増悪させることも報告されている。さらに、ヒト気管支喘息における検討でも、気管支肺胞洗浄液や誘発喀痰中で VEGF 発現が

増加していることや、吸入ステロイド投与後に肺組織の VEGF レベルが減少することも報告されている。

今回の我々の検討では、呼気凝縮液中の VEGF はステップ 3+4 で、ステップ 1+2 に比較して有意に低値をとった。この差は吸入や内服ステロイドを中心とした治療レベルを反映している可能性を示唆しており、有効なステップダウン法のマーカーの候補と考えられた。

E. 結論

成人気管支喘息患者を対象とした、治療ステップダウンの方策を確立するための病態評価の手段として、今年度は呼気凝縮液中の測定可能なターゲットのスクリーニングを行った。VEGF を含む複数の分子が評価可能であることが判明したため、ステップダウンの前後で呼気凝縮液を評価し、ステップダウン成功因子の同定を目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Matsuo Y, Arai H, Nagase H, Adachi T, Ohta K: Role of insulin-like growth factor-I in allergen-induced airway inflammation and

remodeling. *Cell Immunol* 235(2):85-91, 2005.

2. Adachi T, Hanaka S, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Nagase H, Chihara J, Ohta K: The role of platelet-derived growth factor receptor in eotaxin signaling of eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol* 140 S1:28-34, 2006.

3. Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Kitazawa T, Koike K, Kimura S, Nagase H, Hirai K, Ota Y: Bacterial flagellin inhibits T cell receptor-mediated activation of T cells by inducing suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS-1). *Cell Microbiol* 8(10):1571-80, 2006.

2. 学会発表

1. Nagase H, Yamashita N, Adachi T, Nakano J, Ohta K: Toll-like Receptor 3 (TLR3) Ligand Exacerbates Pre-existing Allergic Airway Inflammation in Murine Asthma Model, 63rd AAAAI, Miami, USA, March, 2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
分担研究報告書

喘息治療薬の中止方法確立のための誘発喀痰を用いた気道炎症マーカーに関する基礎研究

分担研究者 永田 真（埼玉医科大学呼吸器内科教授）

研究要旨

喘息のコントロール状態に寄与する因子として、誘発喀痰を用いた気道炎症の評価法を確立することを目的に、喘息患者誘発喀痰を用いて検討を行った。非喘息健常人と比較して、気管支喘息患者の誘発喀痰では好酸球比率が上昇していることが観察された。重症持続型喘息と軽症持続型喘息と比較すると、両群間で好酸球比率の有意な差はなかった。一方で、喀痰中の好中球は、健常人と喘息患者では差が認められなかったが、重症持続型喘息においては有意に誘発喀痰中好中球比率が上昇し、しかもこれが好酸球比率と有意に相関することが観察された。重症喘息における好中球の集積の程度は、喀痰上清中の TNF- α 濃度と相関を示した。以上、慢性持続型喘息においては、その重症度に関りなく誘発喀痰中好酸球が増加していることを検証しえた。また重症喘息の一部で好中球性炎症が存在すること、その寄与因子の一部として TNF- α の寄与を確認しえた。

A. 研究目的

気管支喘息の治療は吸入ステロイド薬などの開発と普及によりめざましい進歩を遂げた。

しかし吸入ステロイドをどのように減量すべきか、あるいはいつまでその投与を継続すべきかという基準は明確化されるにいたっていない。

本研究の第一の目的は吸入ステロイド等の治療により喘息の長期コントロール状態が得られた患者における薬物の減量・中止の方法を確立することである。

また第二の目標は喘息寛解に寄与する因子を決定することである。

分担研究者はまず、喘息寛解に寄与する因子の候補として、誘発喀痰を用いた気道炎症の残存程度の評価法を確立することを目的に、喘息患者誘発喀痰の検討を行った。

B. 方法

重症持続型喘息（ステップ4）、軽症持続型喘息（ステップ2）と、気管支喘息罹患歴のない対照健常人を対象とした。

気道炎症病態把握目的で、B2 受容体刺激薬サルブタモールの吸入後に超音波ネビュライザーで高調生食水吸入をおこなうシステムによる誘発喀痰の採取を試みた。

採取しえた検体を、DTT 処理と遠心・染色法（基本的にメイギムザ染色）を含むその処理ののち、喀痰中細胞成分と、一部ではサイトカイン・ケモカイン濃度の測定を行った。基礎的研究として、喘息気道での好中球・好酸球組織集積の連関性についての検討も行った。

C. 結果

健常人と比較して、気管支喘息患者の誘発喀痰では好酸球比率が上昇していることが観察された。重症持続型喘息と軽症持続型喘息

では好酸球比率の有意な差はなかった。

一方で、喀痰中の好中球は、健常人と喘息患者での差が認められなかった。しかしながら、重症持続型喘息においては、健常人ならびに軽症持続型喘息患者と比較して、有意に誘発喀痰中好中球比率が上昇していることが観察された。この重症喘息における好中球の集積に対する寄与因子を検討したところ、その程度は、喀痰中の TNF- α 濃度と有意な正の相関を示した (図 1)。さらに、喀痰中の myeloperoxidase(MPO)量とも、喀痰中 TNF- α 濃度は有意な正の相関を示した (図 2)。

なお重症喘息で経口ステロイドを内服している患者群においては、誘発喀痰中の好中球出現比率は、好酸球の出現比率と相関性を示すことが観察された (図 3)。この機序と関連して、基礎的研究として、好中球・好酸球組織集積の連関性についての *in vitro* での検討を行った。IL-8などのCXCケモカインを用いて細胞特異的に活性化させた好中球の存在下においては、好酸球遊走物質がまったく存在しない実験条件下においても、好酸球の基底膜通過遊走が著明に誘導されることを観察した。その逆に、CCケモカインで細胞特異的に活性化させた好酸球の存在下において、好中球の基底膜通過は誘導されなかった。

D. 考察

本検討において、健常人と比較して喘息患者で持続型病型を示すものでは好酸球性炎症が残存することが確認された。

本研究のこのパートの最大の意義として、誘発痰中好酸球の残存例では、吸入ステロイドの中止が困難であることが推定される。また重症喘息ではTNF- α 濃度と連関する好中球性気道炎症の存在が確認され、かかる所見を示す場合には治療の強化あるいは機序のことなる薬物の併用療法等を考慮すべきことが示唆される。なおTNF- α が寄与するメカニズムについては今後の検討を要するが、本サイト

カインが炎症病態において局所の血管内皮細胞に作用し、その細胞表面上のICAM-1などの接着分子の発現を亢進させることが寄与する可能性が推定される。喀痰中の myeloperoxidase(MPO)量とも、喀痰中TNF- α 濃度は有意な正の相関を示したことは、TNF- α が好中球の組織への集積のみならず、その機能増強あるいは活性化にも関与していることを示唆すると考えられる。

また重症喘息では副腎皮質ステロイド薬の投与にも関わらず、誘発喀痰中の好中球・好酸球の連関性がみられ、その機序としては好中球側が遊走する過程で好酸球の組織集積段階を調節する可能性が示唆された。

E. 結論

成人気管支喘息を主たる対象として、吸入ステロイド等の減量・中止の方法を確立する上での病態評価の方法として、誘発喀痰を用いた気道炎症、とくに好酸球性炎症の残存の有無は喘息病態の持続性の評価の上で、とくに薬物中止を考慮する指標のひとつとして重要であると推定された。

最後に、重症喘息ではステロイドに抵抗性の好酸球性炎症の残存がみられるが、その成立機序には活性化好中球の寄与が想定され、この細胞間相互調節作用に対する治療戦略の必要性が示唆された。

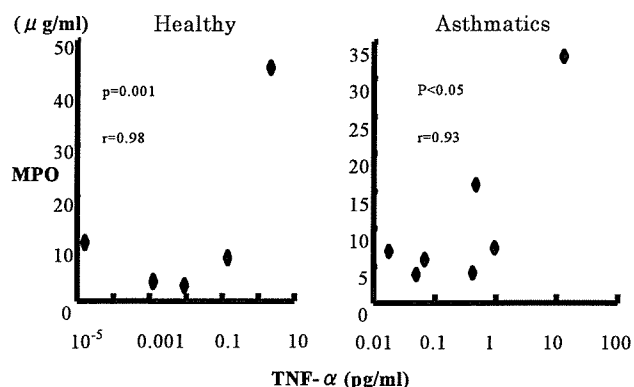
F. 研究発表

論文発表

- 1) Kikuchi I. Kikuchi S. Kobayashi T. Hagiwara K. Sakamoto Y. Kanazawa M. Nagata M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:760-5.

- 2) Kikuchi S, I.Kikuchi, K, Hagiwara, M. Kanazawa, M.Nagata,. Association of tumor necrosis factor1- α and neutrophilic inflammation in severe asthma. *Allergology International*. 2005, 54:621-625.
- 3) Kikuchi S, M.Nagata, I.Kikuchi, K, Hagiwara, M. Kanazawa. Association between neutrophilic and eosinophilic inflammation in patients with severe persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137(suppl1): 7-11.

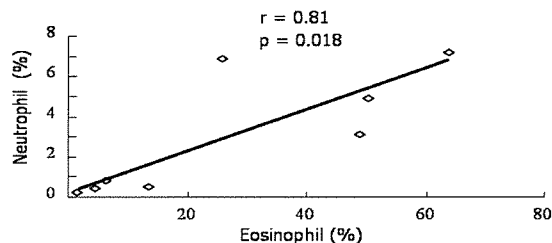
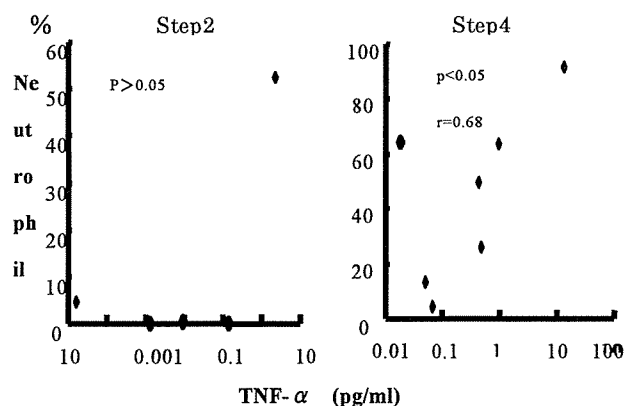
図 2



G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図 3

図 1



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）
分担研究報告書

成人喘息の寛解を目指した治療薬の減量・中止に関する研究
-咳喘息・咳優位性喘息における検討-

分担研究者 上村光弘（国立病院機構災害医療センター呼吸器科医長）
研究協力者 飯倉元保（国立病院機構災害医療センター呼吸器科技官）
濱元陽一郎（国立病院機構災害医療センター呼吸器科技官）

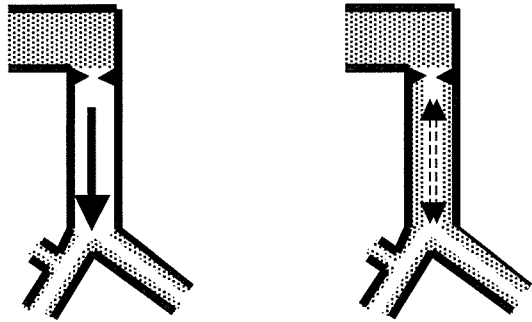
研究要旨

全量の粒子を一回の努力吸気で吸い込むMDI、DPIでは円筒構造である気管において粒子は直線状にしか飛ばず粒子が素通りするのではないかと考えられる。それに対し、ネブライザーは粒子が反復移動するため気管への沈着率は大幅にあがるという利点があると思われる。咳喘息、咳優位性喘息で従来の治療法ではおさえられない症状を有しているものを対象にネブライザーによる吸入ステロイドの有用性について検討した。それまで施行していたフルチカゾン800 μ g/日あるいはブデソニド800 μ g/日を中止しデカドロンによるネブライザー1600 μ g/日とした。吸入ステロイドの有無にかかわらず経口ステロイドを継続している症例も含めた。また急性増悪で全身ステロイド療法が施行されているにも関わらず、咳嗽を含む症状が軽快しない群も対象とした。高用量吸入ステロイド群12例、ステロイド依存性喘息6例、急性増悪症例8例が対象となった。高用量吸入ステロイド群12例のうち10人で症状の改善がえられ、そのうち5例で薬剤を中止しえた。ステロイド依存性喘息では6人のうち3人に内服ステロイド減量・中止効果がみられた。急性増悪では8例全例有効でステロイドの減量、中止が可能となったが、1例で内服ステロイドの継続がその後必要となった。ネブライザーの吸入効率は低く、スパーサーを使用したMDIのおよそ4分の1から8分の1といわれている。吸入効率は低い気管粘膜はよりカバーするであろうネブライザーの方が有効である一群が存在することより、気管炎が咳嗽主体の喘息の病態に関与していると思われた。炎症の場所として気管と気管支を区別して扱うほうが理解しやすいと思われ、咳喘息、咳優位性喘息においてネブライザーによる吸入ステロイドにより効果的に症状改善、薬剤減量を達成しうるであろう一群の存在が示唆された。

A. 研究目的

吸入療法のデバイスの中でネブライザーは、pMDIやDPIにうまく対応できない乳幼児や高齢者を対象に使用されてきた。一方、成人重症喘息に対してもネブライザーを使用した吸入ステロイド療法が試みられている。その用量はステロイド依存性喘息におけるステロイド減量効果に対してブデソニド（以下、BUD）4000～8000 μ g/日であり、急性増悪時の使用に対しては12000 μ g/日や20000 μ g/日である。即ちステロイド全身投与と同等の効果を期待するためにはかなり高用量の吸入ステロイドが必要と思われ、成人喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイドの位置づけは限られたものとされてきたが、pMDIやDPIとネブライザーでは粒子の

沈着過程において大きな相違があると考えられる。従来のpMDIやDPIによる吸入ステロイドは、決められた量を1回のみ吸気で吸い込むわけであるが、直線円筒構造である気管内ではその壁面に対し平行に飛び去るため、粘膜への付着は乏しいものと思われる。すなわち気管における「粒子の素通り現象」がおきている可能性が大きい。一方、ネブライザーでは粒子が何回も気管内を往復するため気管粘膜への粒子沈着が増加すると考えられる(図)。そこでわれわれは咳嗽が症状の主体となる咳喘息、咳優位性喘息においてネブライザーによる吸入ステロイド療法を試み、気管粘膜に対する粒子沈着率向上による効果について検討した。



従来の吸入ステロイド
粒子の気管素通り現象

ネブライザーによる吸入ステロイド
粒子は気管粘膜にも分布

B. 対象と方法

対象：従来の治療でも咳嗽が持続する咳喘息，咳優位性喘息を対象とした。それをさらに2群に分け，高用量吸入ステロイドすなわちBUDあるいはフルチカゾン（以下、FP）800 μ g/日以上でも症状が持続する群を高用量吸入ステロイド群（ $n=12$ ），吸入ステロイドの使用の有無を問わず，経口ステロイドを継続的に使用している群をステロイド依存群（ $n=6$ ）とした。また急性増悪群（ $n=8$ ）として咳嗽を主体とする急性増悪症例でステロイドの全身投与でも症状が改善しないものを対象とした。

方法：高用量吸入ステロイド群については吸入ステロイド800 μ g/日からデキサメタゾン・ネブライザーに変更した。ステロイド依存群では，吸入ステロイドを使用している場合それらを中止してデキサメタゾン・ネブライザーに変更，吸入ステロイドを使用していない場合デキサメタゾン・ネブライザーを追加し，経口ステロイドの減量効果を検討した。急性増悪群ではデキサメタゾン・ネブライザーをステロイド全身投与に追加し症状の改善，経口ステロイド減量効果を観察した。また症例によっては経口ステロイドからデキサメタゾン・ネブライザーに直接変更する方法も試みた。ネブライザー薬はデカロン[®]0.2ml（800 μ g）に生理食塩水1.8mlを加え，1日2回の投与とした。すなわちリン酸デキサメタゾンナトリウムで1日量1600 μ gで，デキサメタゾンそのものは1日量1320 μ gとなる。また効果不十分例の一部でベタメタゾン・ネブライザーを試みた。同様にリンデロン[®]0.2ml（800 μ g）に生理食塩水1.8mlを加え1日2回投与とした。これはリン酸ベタメタゾンナトリウム1日量が2120 μ gでありベタメタゾンそのもので1日量1600 μ gである。両薬剤の成分表示法の差のため同じ量でもステロイド成分そのものの力価はベタメタゾンのほうが高いことになる。今回の検討では気管を標的としているため，

深呼吸ではなくできるだけ安静呼吸をするよう指示した。

（倫理面への配慮）

対象となった個人には，治療の医学的根拠およびデキサメタゾンやベタメタゾンによるネブライザーは保険医療として認められていることを十分説明のうえ，同意を得た。個人情報の保護に十分留意した。

C. 結果

高用量吸入ステロイド群：12例中，8例が有効，2例は症状が改善するもその後も持続した部分有効，2例が無効であった。有効8例のうち7例は咳嗽の完全消失をみたためネブライザー治療を終了，5例で全薬剤を中止しえた。部分有効であった1例で，個人輸入によって入手したブデソニド・ネブライザー液を使用する機会を得た。500 μ g/回を1日2回使用したところ，さらなる症状の改善が認められた。有効例2例の経過中にベタメタゾン・ネブライザーを試したところさらに鎮咳効果が得られた。無効例の1例にもベタメタゾン・ネブライザーを使用したところ有効であり，現在これを継続している。

ステロイド依存群：6例中2例で有効，1例で部分有効がみられた。1例は6年来のステロイド依存性喘息であったが，デキサメタゾン・ネブライザーの導入により，速やかに咳と喉元のイガイガ感が消失し，経口ベタメタゾン1日0.75mgを0.25mgまで減量，またモンテルカストおよびクレンブテロールも中止した。経口ベタメタゾンは長期間使用しているため中止は避け最小限量を継続した。長期間症状が安定したため，ネブライザー療法は18ヵ月で終了した。部分有効の1例では，デキサメタゾン・ネブライザーの導入により経口プレドニゾロンが5mg/日減量可能となったが，その後症状はやや不安定となり最終的にはブデソニドタービュヘラー800 μ gに戻った。

急性増悪群：全例ある程度以上の改善を示した。内服ステロイドがほとんど効かなかった5症例では全身ステロイド投与療法から直接ネブライザー療法へ変更した。5例は有効で，ネブライザー療法は終了した。2例は症状が完全に消失せず，その後ネブライザーを中止した。他の1例はリン酸ヒドロコルチゾンナトリウム900mg/日，その後ベタメタゾン8mg/日を注射剤で使用していたが，症状が遷延するためデキサメタゾン・ネブライザーを加えたところ速やかに改善した。しかし，症状は完全には消失しなかったためベタメタゾン0.25mg/日の内服療法を継続した。結局19ヵ月間に及ぶネブライザー療法を行ったが，症状の改善がそれ以上みられ

ずフルチカゾン 800 μ g/日の投与に戻った。

副作用:26 例中, 11 事象の副作用が 8 例 (30.8%) にみられ、従来の吸入ステロイド療法よりは高率であった。逆流性食道炎が 4 例と一番多くみられたが、そのうち 2 例は逆流性食道炎の既往があった。また、軽度の咳嗽が逆説的に出現した症例ではネブライザー療法を中止することで速やかに咳嗽が消失した。他に浮腫 2 例、嘔声 1 例、味覚障害 1 例、食欲低下 1 例、倦怠感 1 例がみられた。

D. 考察

a. ネブライザーの吸入効率

吸気時のみ薬物が噴霧されるブレス・シンクロナイザーを用いて測定されたブデソニド・ネブライザーの肺内沈着率は 14~16% である。今回の検討ではブレス・シンクロナイザーは使用しておらず、吸気と呼気が 1 対 1 と仮定すると 7~8% が肺内沈着することになる。ブデソニド・ネブライザーを使用する機会が得られた 1 例では 1000 μ g/日で咳症状の改善がみられたわけであるが、その肺内沈着率を 8% とすると 80 μ g が沈着したこととなり、パルミコート・タービュヘラー (肺内沈着率 30%) に換算すると 250 μ g/日の吸入に相当することになる。フルチカゾン 800 μ g/日でも改善しなかった咳症状がより低用量のネブライザー療法で症状が抑制されたことになる。デキサメタゾン・ネブライザーの吸入効率はこれまで検討されていないが、かつてヨーロッパにおいて吉草酸ベタメタゾンのカニスターが存在していたことがあり、その 800 μ g/日が、プロピオン酸ベクロメタゾン 400 μ g/日とほぼ同等であるという報告がある。多少乱暴ではあるがデキサメタゾンと吉草酸ベタメタゾンがほぼ同様の力価と仮定し、スプレーを用いた肺内沈着率を 30% と設定すると、デキサメタゾン 1600 μ g (肺内吸着 120 μ g) はスプレーを用いて吸入したプロピオン酸ベクロメタゾンの 400 μ g と同等であると考えられた。もちろん、ネブライザー吸入の効率は機器によりかなり差があるといわれているため上記のように数字上の計算だけで割り切れるものではなかろう。が、少なくともそれまで使用していた高用量の DPI よりも少ない用量のネブライザー療法がより有効であったとは考えられうる。

b. 作用機序・気管炎の関与

より低用量の吸入ステロイドでも投与方法をネブライザーとした場合、さらに咳嗽が改善しうることは、気管炎の関与、従来の DPI による気管における「粒子の素通り現象」の存在を示唆するものと考え

た。咳喘息・咳優位性喘息における気管炎の関与を別の方法でも検討してみた。即ち吸入ステロイドを含む現行治療でも持続する咳嗽症状を有する症例や副作用のため吸入ステロイドを使用できない症例に対し頸部気管の皮膚に経皮ステロイド薬を塗布したところ有効例が存在した。使用した薬剤はフルメタ、ネリゾナ、リンデロンなどであるが、19 例中、8 例で明らかに有効であり、4 例で有効である可能性が考えられた。頸部気管は気管全長の約 40% のみであり、その前面にしか作用しないため、印象としてネブライザーによる吸入ステロイドより効力は落ちるものの、経皮的にステロイドが気管まで作用した可能性が考えられ、気管炎の関与がより明確に示唆されたものと思われた。

症状の早期改善が得られたり、薬剤を中止できる症例が存在する一方、長期使用で効果は必ずしも持続しない場合もみられ、理由として①吸入ステロイド自体の力価が低く従来の薬剤でカバーしていた気管支レベルの抗炎症効果が不足、②パラベンなどの添加物による気道刺激、③副作用の逆流性食道炎による咳嗽の再燃、などが考えられた。

E. 結論

粒子が気道内を反復往復するネブライザーによる吸入ステロイドが有効である咳嗽、咳優位性喘息の一群が存在することより、同疾患群における気管炎の関与、従来の DPI による気管における「粒子の素通り現象」の存在が考えられた。気管炎の効率的な制御により、より効果的に症状改善、薬剤減量を達成しうるであろう一群の存在が示唆された。

F. 研究発表

論文発表

Kamimura M, Izumi S, Hamamoto Y, Morita A, Toyota E, Kobayashi N, Kudo K. Superiority of nebulized corticosteroids compared to dry powder inhaler in patients with cough variant asthma and cough predominant asthma. (投稿中)

学会発表

上村光弘、森田あかね、浜元陽一郎. 咳喘息・咳優位性喘息に対する頸部経皮ステロイド療法の検討. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし