

200729020A

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 19 年度 総括研究報告書

平成 20 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. 早期介入による成人気管支喘息の寛解に関する研究 -----6
小林 信之（国立国際医療センター呼吸器科医長）
2. 慢性成人喘息の薬物治療からの離脱に関する臨床研究 -----9
工藤 宏一郎（国立国際医療センター国際疾病センター長）
3. 喘息治療ステップダウンのための呼気中マーカーに関する基礎研究 -----12
大田 健（帝京大学医学部内科学講座教授）
4. 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-----15
永田 真（埼玉医科大学呼吸器内科教授）
5. 咳喘息・咳優位性喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイド療法の検討-----18
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

本研究班では、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て多施設共同臨床研究を開始している。対象は適切な治療により3ヶ月以上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、治療のステップダウン後も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。これまでに40例ほどが登録されているが、治療を中止した患者の3ヶ月後の評価では、コントロール達成が維持されているグループと喘息増悪のためにICSを再投与したグループに分けられる。今後は登録例を増やして最終的な解析を実施したい。成人喘息では発症2年以内の治療開始（早期介入）は有用とされているが、その長期予後については明らかでない。今回、早期介入を行った74例の喘息患者の8年後の喘息コントロール状態を調査した結果、3分の1の患者で臨床的な寛解が得られていた。そして、その寛解を予測する因子として、治療1年後の喘息の状態と治療後の末梢血好酸球数が重要な因子として検出された。治療ステップダウンの際には、気道炎症制御の評価が重要であると思われ、呼気凝縮液や誘発喀痰中の炎症性マーカーの重症度別の検討を行った。呼気の炎症マーカーに関しては、Step4の患者では非Setp4と比較して呼気NO濃度、IL-1ra、IL-1βが高値傾向、VEGFは有意に低値であった。誘発喀痰中のマーカーとしては、好酸球の他に好中球、IL-8が重症喘息で増加していた。これらの炎症性マーカーの測定が、ステップダウン時の有用な指標となりうるかどうかについては今後検討を行う。喘息治療薬の適切な減量・中止基準を明らかにすることは、患者にとっても医師にとっても、また、医療経済学的にも有用な情報になると考えられる。

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

A. 研究目的

気管支喘息の治療目標は、喘息のより良いコントロールを達成し維持することである。近年の吸入ステロイド薬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状態に戻ってしまうことが多いとされている。喘息の基本病態は慢性の気道炎症とされているが、治療が奏効し、やがては

無治療かつ無症状の状態が続いて寛解の状態となることがあるのも事実である。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。しかしながら、喘息寛解のために必要な治療方法・治療期間、すなわち治療薬の減量・中止のための基準については明らかになっていない。本研究班の目的は、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・予測する因子を明らかにすることである。

この共同研究と平行して行う分担研究としては、まず、以前（8年前）に成人喘息を対象にして行った早期介入の、現時点における中期的な予後について調査し、「8年後における喘息寛解」を予測する因子

を求める。さらに、トータルコントロール、あるいは寛解の状態における気道炎症を評価する目的で、誘発喀痰や呼気凝縮液中の炎症マーカー、呼気NOの検討を行う。また、咳喘息における寛解を目指した治療法についても検討する。気道炎症の慢性化・気道リモデリングをきたす前に寛解に至らしめるような治療法が確立され、喘息患者が寛解・治癒に導かれる、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、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と考えられる。

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昨年度より実施している。

1) 治療薬減量・中止、喘息寛解に関する臨床研究：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多施設共同臨床研究は、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、さらに本年度から参加する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3ヶ月以上トータルコントロール（GOAL試験）の得られている軽症または中等症の持続型喘息患者を対象として実施する。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・中止プロトコール」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。トータルコントロールのために使用している喘息治療薬により、3種類のコース（A：中用量ICS+追加1剤、B：中用量ICSまたは低用量ICS+追加1剤、C：低用量ICS）にわけて減量・中止を行う。ステップダウン後にトータルコントロールまたはウェルコントロールが達成されているかどうかを観察し、その達成を予測する因子を多変量解析により求める。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。

（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。

2) 個別研究：早期介入による成人気管支喘息の寛解に関する研究（小林）では、以前に報告した経口ステロイドを用いた早期介入研究の対象患者は、本年ではほぼ8年目に相当し、現時点における喘息の状態、寛解の実態についての調査をした。早期介入を行い今回連絡のとれた74例について、背景因子、肺機能、気道過敏性、末梢血好酸球%などを調べ、その中で喘息の臨床的「寛解」（喘息に対して3年間無治療で無症状と定義）に寄与する（予測する）因子をロジスティック回帰分析により求めた。慢性成人喘息の薬物治療からの離脱に関する臨床研究（工藤）では、長期の薬物療法下で喘息症状がなくなった例を対象に、薬物療法の離脱が可能かどうか、その際の指標を作業仮説として設定し検証する。対象患者の喘息有症期間は1年以上とし、喘息有症期間 \leq 喘息コントロール期間（喘息症状のコントロールが持続的に続いた期間）、FEV1.0の平均経年的低下値（ml/年）が予測低下値の+SD以内であることを選択基準とし、薬物療法からの離脱後1年間の経過を観察する。喘息治療ステップダウンのための呼気中マーカーに関する基礎研究（大田）では、呼気中NO濃度、および呼気凝縮液中の液性因子をLuminexシステムで重症度別に測定し、その中でステップダウン症例の位置づけについて検討した。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、誘発喀痰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しているが、本年度は、重症喘息における好中球の集積に対する寄与因子について、また、気道炎症病態を反映する*in vitro*の実験系を用い、喘息寛解あるいは難治化に関わる炎症形成系について検討した。咳喘息（CVA）・咳優位性喘息（CPA）におけるネブライザーによる吸入ステロイド療法の検討（上村）では、CVA・CPA症例のトータルコントロール達成を目標に、さらに寛解が得られた後、治療薬を減量・中止していく上でのブデソニド（BUD）ネブライザーの有用性について検討する。また、頸部気管の皮膚からの圧迫、頸部の後屈・伸展、あるいは音叉による振動刺激を頸部気管に与えることで咳嗽が誘発されることを利用し、これらの検査がCVA・CPAの重症度、病状を反映するかどうかについてもあわせて検討する。

C. 研究結果

1) 多施設共同で実施しているステップダウン研究 (研究班全体)

各参加施設においてプロトコル上の選択基準を満たす患者を登録し、必要な検査を行った後に、それぞれの治療ステップから減量、または治療を中止して経過を観察している。これまでの進捗状況は、登録患者は25名(男性14例、女性11例)で、年齢は平均51歳(23歳~79歳)、発症年齢は平均45歳(0歳~78歳)、喘息罹病期間は平均14年(1年~39年)、ICS使用までの期間は6.5年(0.2~24年)、ICS使用期間は7.4年(1年~20年)であった。治療薬の減量または中止後のコントロール達成状況:Aコース登録は3名で、第1ステップダウン成功2例・経過観察中1例、第2ステップダウン成功1例・失敗1例・治療中止後の経過観察中2例。Bコース登録は7例で、第1ステップダウン成功2例・失敗1例・経過観察中4例、治療中止後の失敗1例・経過観察中1例。Cコース登録は13例で、治療中止後の成功7例、失敗2例・経過観察中4例。治療中止例11例をTC達成群7例、失敗群4例に分けて中止前の背景因子、検査データを検討すると、%FEV₁、PC20、%末梢血Eoは両群で差はみられなかった。ICSを使用している期間からICS使用開始までの期間を引いた期間(年数)は、TC達成群で+1.8年、失敗群で-5.1年であり、TC達成群では喘息コントロール期間が非コントロール期間に比べて長いことが示唆された。

治療薬中止例における喘息コントロールの達成結果

年齢	性	罹病期間 yr	ICS期間 yr	%FEV ₁	PC ₂₀	治療中止結果(3ヶ月)
36	M	31	5	94.4	40000	失敗
58	F	17	16	84	1375	TC達成
29	M	7	6.7	112.5	13250	TC達成
23	M	23	4	96.4	1250	TC達成
68	M	8	7.7	96.1	10000	経過観察中
39	M	3.3	3	116.8	9500	TC達成
41	M	1.3	1	125.7	40000	TC達成
38	M	12	10	136.4	40000	経過観察中
40	M	1.3	1.1	81	10000	TC達成
66	M	10	6	116.6	31000	TC達成
61	M	14	12	91	20000	経過観察中
67	F	7.1	7	105	20000	経過観察中
37	F	9	4.5	94.3	5000	失敗

2) 早期介入による成人気管支喘息の寛解に関する研究 (小林)

8年間の経過を観察した74名中25名で、臨床的「寛解」が得られていた。治療終了1年後の喘息の

状態をAからFの6段階(A:無治療で無症状、B:感冒などにより軽い症状がでるが抗喘息薬を使用せず改善、C:喘息が1回増悪、D:喘息の増悪が2回以上、または治療を再開し継続、E:治療を終了できず、F:喘息症状再発後も治療せず)に分類すると、早期介入8年後の現在で喘息寛解の得られている割合(寛解率)はA:73%、B:42%、C~F:10%であり、早期介入1年後の喘息のコントロールが良好なら8年後に寛解の得られている確率が高いことが示された。多変量解析の結果、早期介入1年後の喘息コントロール状態と治療終了時の%末梢血Eoが8年後の予後を予測する上で重要な因子として検出された。

3) 慢性成人喘息の薬物治療からの離脱に関する臨床研究 (工藤)

薬物療法から離脱した後の1年間の予後について、喘息症状、Peak Flow値、FEV_{1.0}により評価する。選択基準を満たす症例40名をエントリーし経過観察を行っている。今後、症例数を増やし、作業仮説の検証と他の因子についての検証を行う。

4) 喘息治療ステップダウンのための呼気中マーカーに関する基礎研究 (大田)

非Step4とStep4を比較すると、呼気中NO、IL-1ra、IL-1βがStep4で高値傾向を示した。VEGFはStep4で有意に低値であったが、IP10には有意差を認めなかった。トータルコントロール(TC)を達成した4例をエントリーし、計5caseのステップダウンを行った。TCでは、呼気中NOは全caseで非step4の平均を上回った。VEGF、IP10は4/5caseで非step4症例の平均を上回った。一方、IL-1βは全例で非step4症例の平均を下回った。

5) 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)

好中球遊走活性を有する代表的なCXCケモカインであるIL-8量を検討した結果、重症喘息では、軽症喘息あるいは健常人と比較して、誘発喀痰中IL-8量の有意な増加を認めた。他のCXCケモカインであるGRO-α量、ENA-78量については、3群間で有意な差を認めなかった。

6) 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)

BUDドライパウダーの吸入では症状が改善しないCVA・CPA症例に対し、従来の吸入ステロイドを倍量にする群とBUDネブライザー1000μ/日による吸入ステロイドに変更する群とに分け、症状の推移を観察する研究を開始した。また、誘発咳嗽に関しては、

対象症例 252 例中、音叉により咳嗽が誘発されたのは 81 例 (32.1%)、気管圧迫では 65 例 (25.8%)、気管伸展では 92 例 (36.5%) であった。

D. 考察

吸入ステロイド使用の普及、薬物療法の進歩により喘息のコントロールは得られやすくなってきたが、その治療薬の減量・中止基準については明らかではなく、喘息コントロールが達成された後に薬物療法から離脱できるかどうかという問題は重大な関心事となっている。喘息の基本病態は慢性の気道炎症であるとされ、その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が検討されている。しかし、これらの検査は主に研究を目的とした喘息やアレルギーの専門施設・研究施設で行われ、喘息患者を広く診療する一般の病院・医院では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。本研究の primary endpoint は、一般の臨床医でも用いることのできる喘息治療薬の中止基準を明らかにすることである。工藤が提唱しているような、適切な治療が行われなかった「喘息症状期間」、適切な治療により喘息症状の良好なコントロールの得られている「喘息コントロール期間」、FEV_{1,0}などの簡便な指標が、治療ステップダウンや治療からの離脱を行う際に役に立つことが期待される。研究プロトコルでは、中止後の観察・評価期間については研究班の研究期間を考慮して 3 ヶ月間とした。現時点では登録数は少ないが、治療中止後 3 ヶ月間はコントロールを維持している例が予想以上に多いような印象である。しかし、喘息のコントロールの評価には長期間の観察が必要であり、長期間寛解を維持している患者の解析から寛解に寄与する因子を求めることも重要であろう。喘息に対する早期介入が普及すれば、寛解の得られる率も高まるのではないかと予想されるが、実際、今回のわれわれの調査では、成人喘息に対して早期介入を行った 8 年後には、約 3 割の患者で臨床的な寛解が得られていた。そして、治療中止から 1 年間の喘息の状態を観察すれば、その後の長期寛解が予測できるという結論であった。また、PEF 値が低いことなどから今回の臨床研究には登録ができないが、長期薬物療法によりコントロール良好な患者群もあり、これらの患者に対しても治療離脱可能かどうかを検討していく。

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、呼気 NO、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る。現在までの検討結果からは、誘発痰中の好酸球、好中球、呼気 NO がその指標として有用であるという印象である。咳喘息の治療としては BUD ネブライザーの使用が有用と思われ、寛解を目指したその治療方法について検討を行っていく。

E. 結論

喘息治療薬の減量および中止基準を求めるプロスペクティブ研究を実施している。成人喘息に対する薬物療法の進歩により、臨床的な寛解例や治療薬離脱例も存在する。その喘息寛解を規定する因子が判明すれば、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

- 1) Kudo K, Arioka H, Kobayashi N, Kabe J et al. An Early Intensive Intervention for Remission of Asthma in Adults. submitted to *Respirology*
- 2) Adachi T, Hanaka S, Masuda T, Yoshihara H, Nagase H, Ohta K. Transduction of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 into eosinophils attenuates survival, chemotaxis, and airway inflammation. *J Immunol.* 2007;179:8105-11.
- 3) Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Takaku Y, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Theophylline Attenuates the Neutrophil-Dependent Augmentation of Eosinophil Trans-Basement Membrane Migration. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 141(suppl1): 44-49.

2. 学会発表

- 1) 小林信之、竹田雄一郎、有岡宏子他：早期集中介入8年後における喘息のコントロール状態。アレルギー56、1057、2007。

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

早期介入による成人気管支喘息の寛解に関する研究

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）
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）

研究要旨

成人喘息において発症早期、とくに発症2年以内の治療開始（早期介入）は有用とされているが、その長期予後については十分に検討されていない。以前にわれわれは、全身ステロイドを投与する早期集中介入を提唱しその1年後の有効性を示した。その早期介入の8年後にあたる今回の研究の目的は、早期集中介入後の中期的な予後について検討し、さらに、「8年後における喘息寛解」を予測する因子を求めることである。発症2年以内の154例の成人喘息患者を対象に、経口ステロイド薬を2週間、引き続いて吸入ステロイド薬を16週間投与して治療を終了する早期集中介入、または通常の吸入ステロイド薬による早期介入を行い、介入開始から8年後における喘息のコントロール状態について調査した。8年間の経過を観察した早期介入74名中25名で、直近の3年間において無治療、無症状であり、臨床的「寛解」が得られていた。治療終了1年後の喘息の状態を6段階（A:無治療で無症状、B:感冒などにより軽い症状がでるが抗喘息薬を使用せず改善、C:喘息増悪が1回、D:喘息増悪が2回以上、または治療再開、E:治療を終了できずに継続、F:喘息症状の再発後も治療せず）に分類すると、早期介入8年後の現在で喘息寛解の得られている割合（寛解率）はA:73%、B:42%、C:18%、D:7%、E:20%、F:0%であり、早期介入1年後の喘息のコントロールがよければ8年後に寛解の得られている確率が高いことが示された。早期介入による喘息寛解を予測する因子として、1年後の喘息のコントロール状態と治療後の末梢血好酸球%が有意な因子であることが示された。気道炎症をより正しく反映する誘発喀痰中の好酸球(%)などが喘息の長期予後を予測する因子として明らかになれば、喘息治療の中止基準の指標として用いることができるであろう。

A. 研究目的

成人気管支喘息において、早期介入の有用性について異論はないが、その長期予後、長期の有用性についての明らかなエビデンスはない。早期介入後に喘息のコントロールは良好となることが多いが、いつまで治療を続ければよいか、治療は終了できるのか、という疑問は解決されていない。治療をやめるとは再び増悪することが多いとされているが、治療をやめても「寛解」の続く例があるのも事実である。そして、その「寛解」を予測する因子についても明らかになっていない。われわれは以前に、喘息の治療開始時に経口ステロイドを用いる早期介入方法を提唱し、その方法が喘息状態の寛解を導くという点で有用であることを報告した。さらに、早期介入後の予後を規定する因子としては、発症から治療開始に至るまでの罹病期間が検出された。すなわち、診断から介入までの期間が

短ければ予後は良好であるといえる。しかし、その研究で検討しているのは早期介入から1年間という短期の予後にすぎず、その後の中期、長期の予後についても検討する必要があると思われる。その早期介入研究の対象患者は本年でほぼ8年目に相当するため、今回の研究では早期介入8年目における喘息の予後、寛解の実態についての調査を行った。

B. 研究方法

対象患者は1999年に早期介入を行った成人気管支喘息147名であるが、その中で現在通院中あるいは連絡のついた患者74名を今回の解析の対象とした。早期介入として経口ステロイドをはじめの2週間投与し、その後吸入ステロイド（BDP）を16週間使用した後に可能なら治療を終了する「早期集中介入」を行った50例、ガイドラインに則った治療を行い可能なら治療

を終了する 24 例について、その背景因子(年齢、性別、病型、他のアレルギー疾患の有無、喫煙歴、発症から介入までの期間、重症度、併用薬剤など:表 1)、治療開始前および治療終了後(18 週間の治療後)の肺機能、ピークフロー、気道過敏性(メサコリンによる PC20)、末梢血好酸球% (表 2) を調べた。また、治療終了 1 年後の喘息の状態を 6 段階 (A:無治療で無症状、B:感冒などにより軽い症状がでるが抗喘息薬を使用せず改善、C:喘息症状が 1 回増悪したが、抗喘息薬を使用して軽快、D:喘息の増悪が 2 回以上出現、または治療を再開してその後治療を継続、E:治療を終了できずに継続、F:喘息症状の再発後も治療せず) に分類して短期予後とした。さらに、8 年後の現在における治療状況、喘息症状、ACT について調査した。そして、直近の 3 年間に於いて、喘息に対して無治療で無症状の場合を臨床的な「寛解」と定義し、寛解率を求めた。さらに、背景因子の中で喘息の「寛解」に寄与する(寛解を予測する) 因子をロジスティック回帰分析により求めた。

表 1 対象患者の背景因子 n=74

年齢 (yr)	48 (17-73)
性別 (M/F)	35/39
病型 (A/NA)	49/25
喫煙歴 (non/pass/ex/act)	28/28/15/3
室内ペット (+/-)	30/44
発症から治療開始までの期間 (mo)	6 (0.5-24)
重症度 (I/II/III/IV)	9/39/22/3
併用薬剤 (0/1/2/3/4)	13/29/5/27
Early Intensive Intervention (+/-)	50/24

表 2 対象患者の検査所見

	治療前	治療 18 週後
Loge IgE	2.4 (1.2-3.6)	2.3 (1.2-3.3)
%Eos	6.0 (0-25)	4.8 (0-20)
%FEV1.0	92 (46-121)	96 (49-124)
%PEF min	71 (32-102)	93 (56-112)
Loge PC20	9.1 (3.6-13.3)	11.0 (4.2-14.8)

C. 研究結果

8 年間の経過を観察した早期介入 74 名中 25 名で、直近の 3 年間に於いて無治療、無症状であり、臨床的「寛解」が得られていた。非寛解群における GINA2006 による治療ステップは 1 が 8 例、2 が 7 例、3 が 21 例、4 が 12 例、5 が 1 例であり、ACT は 25 点が 16 例、20-24 点が 27

例、19 点以下が 6 例であった。寛解群における治療ステップは全例が 1 であり、ACT は 25 点が 23 例、24 点が 2 例であった。治療終了 1 年後の喘息の状態を、「研究方法」に述べた A から F までの 6 段階に分類すると、早期介入 8 年後の現在で喘息寛解の得られている割合(寛解率)は A:73%、B:42%、C:18%、D:7%、E:20%、F:0%であり、早期介入 1 年後の喘息のコントロールがよければ 8 年後に寛解の得られている確率が高いことが示された(図 1、2)。

図 1 8 年後の喘息のコントロール状態

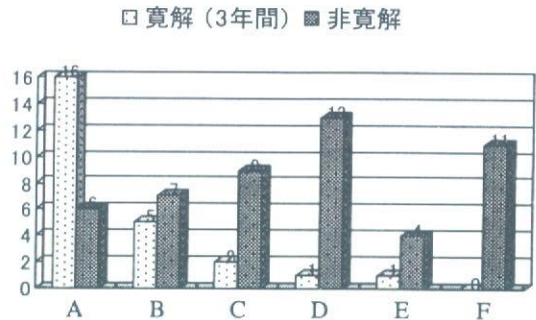
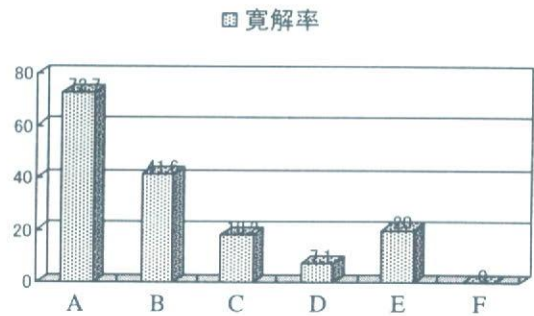


図 2 8 年後の喘息寛解率



寛解を予測する因子としては、併用薬剤の数、発症から治療開始までの期間、合併症の有無、病型が候補としてあがり、検査データでは治療前の IgE、治療後の末梢血好酸球%、治療前後の気道過敏性が候補として挙げられた。多変量解析を行った結果、早期介入 1 年後の喘息のコントロール状態と治療終了時の末梢血好酸球%が 8 年後の予後を予測する上で重要な因子として検出された(表 3)。

因子	n	Univariate analysis			Multivariate analysis (n=48)		
		Odds ratio (95%CI)		P value	Odds ratio (95%CI)		P value
合併症	74	2.56	0.93-7.01	0.068	NE		0.46
喫煙歴	74	1.84	1.03-3.30	0.040	NE		0.19
病型	74	0.39	0.14-1.07	0.068	NE		0.07
発症からの期間	74	0.96	0.90-1.04	0.331			
薬剤併用	74	0.48	0.29-0.78	0.003			
1年後の喘息状態	74	0.36	0.22-0.60	<0.001	0.45	0.25-0.81	0.008
Log _e IgE (治療前)	74	0.43	0.18-1.02	0.056	NE		0.22
%Eos (治療後)	48	0.59	0.40-0.86	0.006	0.52	0.32-0.84	0.008
Log _e PC20 (治療前)	68	1.34	1.01-1.79	0.046			
Log _e PC20 (治療後)	61	1.30	1.03-1.65	0.028			
%PEFmin (治療前)	58	1.01	0.99-1.03	0.656			
%PEFmin (治療後)	57	1.03	0.99-1.08	0.153			

表3 3年間の臨床的な寛解に関与する背景因子 (Logistic Regression Analysis)

D. 考察

吸入ステロイドを主体とした治療法の進歩、早期介入により成人喘息のコントロールは良好となることが多いが、治療の必要期間、治療中止の可能性についてはほとんど明らかになっていない。今回の研究では、喘息の早期介入により約3分の1程度の患者では8年後には治療が不要となり、臨床的な寛解が得られていることが示された。以前より、成人喘息の1割程度は寛解するといわれているようであるが、明確なエビデンスはない。今回検討した対象患者は、喘息と診断された後、平均6ヶ月という短期の間にステロイドによる介入が開始されていた。したがって、早期介入により寛解の得られる率が高くなったのではないかと考えられる。寛解を規定する因子としては、早期介入1年後の喘息の状態が検出されたが、これは介入短期（1年後）の予後により中期（8年後）の予後が予想できることを示している。しかし、短期の予後が悪くても中期の予後として寛解の得られている例もあり、このような場合の治療内容に関しても検討する必要がある。もう1つの寛解を予測する因子として、治療後の末梢血好酸球（%）が有意なものとして検出されたが、これは治療により残存している気道炎症の程度が予後

を予測する指標として有用であることを示唆している。気道炎症をより正しく反映する誘発喀痰好酸球（%）などが喘息の長期予後を予測する因子として明らかになれば、治療中止の基準として用いることができるかもしれない。

E. 結論

成人喘息患者に対する早期介入の中期予後（8年後予後）に関しては、約3分の1の患者で臨床的には寛解が得られていた。早期介入による喘息寛解を予測する因子として、1年後の喘息のコントロール状態と治療後の末梢血好酸球%が有意な因子であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 小林信之、竹田雄一郎、有岡宏子他：早期集中介入8年後における喘息のコントロール状態。アレルギー56、1057、2007.
 - 2) 小林信之：アレルギー性喘息の最新薬物療法。Medicament News. 2008年3月5日号。p6-8、ライフサイエンス、2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

慢性成人喘息の薬物治療からの離脱に関する臨床研究

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）

研究要旨

喘息は近年の薬物療法や自己管理法の進歩により、症状のコントロールには著しい改善をみている。一方で喘息における気道リモデリングの研究が進み、慢性気道疾患であるという概念の裏付けとなり、喘息の長期予後について判別がつきにくくなっている。つまり症状がコントロールされた後、薬物療法はどうすべきなのか、つきつめれば減量や中止が可能なのか、とくに中止が可能ならばその指標は何か？喘息臨床研究は新たな長期的な研究を必要とする時期に入っていると思われる。そこで慢性に至った喘息では薬物療法からの離脱は可能だろうかというテーマで、これまでの我々の early intervention 研究の成果を踏まえ、慢性の喘息に対して新たな視点で本テーマに取り組むことにした。まず喘息罹患期間を、喘息有症期間（asthma symptomatic duration）と喘息コントロール期間（asthma control duration）の概念を設定し、個々の症例でのそれぞれの期間を問診と病歴で評定する。客観的指標として気道閉塞性疾患である喘息の代表的指標である FEV_{1.0} の経年的低下率を主要な基準とした。つまり、①喘息コントロール期間が喘息有症期間より長く得られること②喘息コントロール期間中の経年的低下率が標準値内であること。これらの両者を満たす場合、薬物療法からの離脱が可能ではないかという作業仮説を立てた。そして、①、②の条件を満たす症例を本研究に組み入れ、1年後の予後観察を開始した。

A. 研究目的

現行の喘息ガイドライン（例えばGINA2006、JGL2006）での長期喘息重症度判定基準で step 1, 2, 3（軽症・中等症）に属する成人気管支喘息において、第一に薬物療法からの離脱が可能かどうか試み、1年間の予後を観察し判定する。第二に離脱が可能な場合はその指標を見出す。

B. 研究方法

1. 対象：以下1)～4)の基準すべてを満たす、当センター呼吸器科受診中の成人喘息（18～80歳）を対象とする。

1) 喘息有症期間*（asthma symptomatic duration）は1年以上とし、この期間の治療内容は問わない。しかし喘息コント

ロール期間**（asthma control duration）の治療は原則的に既刊喘息治療ガイドラインに沿う治療が施行された例とする。理由は、対象とする症例は、他施設での非標準的治療下において有症期を経過し、わが施設に紹介されたかあるいは自己受診し、標準的治療下に入ってコントロールされる経過を有する例が多いからである。*、**については、3)で説明。

2) 喘息重症度は軽症、一部中等症

症状基準からは step 1, 2 に、治療基準からは step 1, 2, 3 に属する症例

3) 喘息有症期間（年と月数）≤喘息コントロール期間（年と月数）

有症喘息期間（asthma symptomatic duration）とは喘息発症から喘息の症状

がコントロールされるまでの期間を指す。喘息コントロール期間 (asthma control duration) とは基本的に喘息のコントロール良好状態が持続的に続いた期間を指し、コントロール良好状態とは、喘息としてのほぼ無症状であることを意味する。客観的指標として ACT Score が 23 点以上。本研究の条件は通常、喘息有症期間後に薬物治療によって喘息のコントロールが長期に続きコントロール期間が有症期間を凌駕した場合が本試験の対象例となることを意味する。

4) 喘息コントロール期間内で実測 $FEV_{1.0}$ から求められる平均経年的低下値 ($ml/年$) が予測低下値以内に収まること。(日本人男性 $28ml/年$ 、女性 $22ml/年$) 従って、症例の $FEV_{1.0}$ の経年的低下値を求めるには少なくとも喘息コントロール期間で 2 points で呼吸機能が測定されなければならない。

2. 薬物療法の減量から離脱に至る方法

表 Step 1 Step 2 Step3

ICS 最小量 ↓1~2ヶ月 off	ICS 低用量+併 用薬 ↓1~2ヶ月 ICS 低用量の み、併用薬 off ↓1~2ヶ月 ICS 最小量 ↓1~2ヶ月 off	ICS 低用量+併 用薬 (LABA or テオフ イリン or 抗LT) ↓1~2ヶ月 ICS 低用量のみ、 併用薬 ↓1~2ヶ月 ICS 低用量のみ、 併用薬 off ↓1~2ヶ月 ICS 最小量 ↓1~2ヶ月 off
--------------------------	--	--

症状上 Step 1 における治療法は、国際ガイドラインと本邦ガイドラインにおいて異なる。すなわち、本邦では最少用量 FP 相当量 $100 \mu g/日$ を維持療法として使用することも選択肢に入っているが、国

際ガイドラインでは SABA の頓用のみで対応する。本試験での Step 1 とは、本邦ガイドライン上最少用 ICS を使用するものも含む。表に減量から離脱にいたる一方法を示す。すべての薬物治療を off とした時点で、本研究に入る。

3. 評価

• Primary end point

薬物療法から離脱してからの 1 年間の予後を follow し離脱率を評価する。

- 1) 無症状で経過し Peak flow 値で、前値の 10% 以内の減少例は離脱を継続し、1 年後の呼吸機能測定で $FEV_{1.0}$ の低下率が標準低下率以内ならば離脱可能と判定する。
- 2) Peak flow 値で、前値の 10~15% 以内の減少でも、症状がない場合で、 $FEV_{1.0}$ に関して 1) と同条件を満たせば離脱可能例とする。
- 3) Peak flow 値で、前値の 10~15% 以内の減少で有症状の場合は、離脱不可と判定する。
- 4) それ以上の値を示した場合は、離脱不可と判定。

• Secondly end points

離脱に関与する有意の指標を多変量解析にて求める。有岡らが定めた QOL 調査表によって、薬物療法離脱直前と離脱 1 年後の 1 週間の QOL を調査する。

4. その他

- 1) 呼吸機能測定に当たっては、前日及び当日の内服薬、吸入薬はすべて中止とする。(薬物の中止によって息苦しさが出現する例は離脱不可例と判断し、それ以降の過程には入れない。離脱不可例としてカウントされる。)
- 2) $FEV_{1.0}$ 予測値は、日本呼吸器学会が 2001 年に定めた成人日本人 (20~80 歳)

の予測値を用いる。

3) 減量中あるいは離脱後の経過観察中の指標及び悪化時の対処法

a) Peak flow 測定で follow するが、base line (前値) の 10%以内の低下は、症状がない限りそのまま観察する。

b) base line からの 10~15%の低下は、症状がある場合は前治療に戻す。症状がない場合は、そのまま観察する。

c) base line からの 15%以上の低下をきたした場合は、前治療に戻す。前治療に戻し 2 週以上経過しても base line に戻らない場合は、更に治療を強化する。具体的には ICS の増量+併用薬の併用療法の強化 (2-4 週)。base line に回復したら前治療に戻す。

d) 急性増悪時は、全身ステロイド (経口、静注) を含め、気管支拡張薬、抗 LT 薬等使用し、速やかに症状の緩和を期す。

Peak flow が base line に戻ってからは、前治療に戻す。

C. 研究結果

現在のところ、40 例近く組み入れ、経過を追っている。なお、最終的には 100 例の組み入れを予定している。組み入れ症例の大多数において、現在のところ順調な経過を追えている。

D. 考察

喘息の薬物療法を中止することは、そのことによって生ずるかもしれないリスクを負わなければならないと同時に、そのリスクの中には生命予後に関係することがあってはならない。そのために本試験のエントリー条件として、先述した①喘息コントロール期間が喘息有症期間より長く得

られること、②喘息コントロール期間中の経年的低下率が標準値内であること共に満たすこと、をいわば安全弁とした。②については、これまで多くの臨床研究の報告にあるように、慢性喘息患者の経時的呼吸機能の低下は健常者に比べて有意に著しい低下を示す。筆者の見出した事実はこれに反して、改善するか、更に向上している例が多く存在することである (とくに軽症化した例で)。このことは近年の薬物療法の進歩に対応するものであり、過去の慢性喘息予後概念とは異なり改善あるいは寛解する可能性を示唆していると推定される。また、喘息の気道炎症を評価する多くの検査法が提唱されている中で、最も基本的かつ単純な方法として、 $FEV_{1.0}$ の経時的低下率をみることは、簡便性に優れていると思われる。

E. 結論

現在のところ、本研究は継続中であるが、promising な結果が出る印象を受ける。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Kudo K, Arioka H, Kobayashi N, Kabe J et al. An Early Intensive Intervention for Remission of Asthma in Adults. submitted to *Respirology*
- 2) Arioka H, Kobayashi K, Kudo K and Kabe J Validation Study of a Disease-specific Module, the Asthma Health Questionnaire (AHQ) Using Japanese Adult Asthmatic Patients. *Allergy International* 2005;54(3):345-349

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

喘息治療ステップダウンのための呼気中マーカーに関する基礎研究

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）

研究要旨

気管支喘息治療は、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格段に進歩したが、過量の吸入ステロイド薬が漫然と投与されているケースもある。潜在的な副作用や、医療費のコスト増大は社会的にも問題である。本研究班は、過剰治療を防止するために、喘息治療薬の減量・中止可能性規定因子を確立することを目的としている。本分担研究では、呼気中の炎症マーカーに注目し、本年度は、呼気 NO 濃度、呼気凝縮液中の液性因子を重症度別に測定し、その中でのトータルコントロール (TC)症例の位置づけを明らかにすることを目的とした。気管支喘息患者の呼気 NO 濃度を測定し、呼気凝縮液のサイトカイン・ケモカイン 27 種の濃度を Luminex システムで測定し、重症度別に比較した。非 Step 4 (n=11)と Step 4 (n=30)を比較すると、呼気 NO 濃度、IL-1ra, IL-1βが Step 4 で高値傾向を示した。VEGF は Step 4 で有意に低値であった。IP10 は有意差を認めなかった。TC を達成した 4 例をエントリーし、計 5 回のステップダウンを行った。TC 症例では、呼気 NO 濃度は全 case で、VEGF, IP10 は 4/5case で非 step 4 症例の平均を上回った。一方 IL-1βは全例で非 step 4 症例の平均を下回った。呼気 NO 濃度は、非 Step 4 < TC = Step 4 であり、コントロール状態との関連は示唆されなかった。また、IP10 : TC > 非 Step 4 = Step 4, VEGF : TC > 非 Step 4 > Step 4, IL-1β : TC < 非 Step 4 < Step 4 の傾向を示し、TC 症例の特徴として、IP10 高値、VEGF 高値、IL-1β低値が示唆された。

A. 研究目的

気管支喘息治療は、吸入ステロイド薬の普及により格段に進歩した。しかしながら、過量の吸入ステロイド薬が漫然と投与されているケースもあり、潜在的な副作用や、医療費増大は社会的にも問題である。本研究班の研究目的は、過剰治療を防止するための、喘息治療薬の減量・中止可能性規定因子を探ることである。本分担研究では、呼気中の炎症マーカーに注目し、呼気中 NO 濃度、呼気凝縮

液中の液性因子を重症度別に測定し、その中でのトータルコントロール症例の位置づけを明らかにすることを目的とした。

B. 方法

本研究計画は、帝京大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。気管支喘息患者から文書にて同意を得た後に呼気 NO 濃度測定を行った。また、呼気凝縮液を収集し、10 倍濃縮後に 27 種のサイトカイン・ケモカインを Luminex システムで測定した。非 Step 4 と Step

4 に分類して重症度別に比較し、Mann-Whitney の U 検定で有意差を検討した。

C. 結果

図 1. 呼気 NO 濃度 (●: TC 症例)

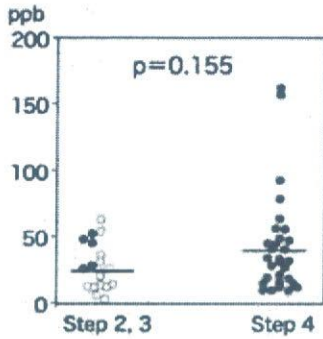
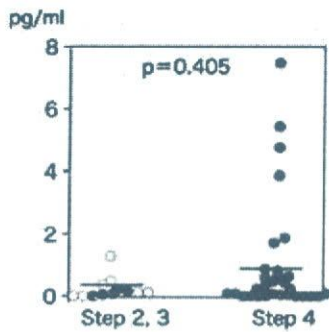


図 2. 呼気凝縮液 IL-1ra 濃度 (●: TC 症例)



非 Step 4 (n=11) と Step 4 (n=30) を比較すると、呼気 NO 濃度 (図 1: 26.0 ± 4.2 vs 42.6 ± 6.9 ppb), IL-1ra (図 2: 0.24 ± 0.11 vs 1.03 ± 0.34 pg/ml), IL-1 β (図 3: 0.09 ± 0.03 vs 0.13 ± 0.03 pg/ml) が Step 4 で高値傾向を示した。IP10 には有意差を認めなかった (図 4)。VEGF (図 5: 0.03 ± 0.06 vs 0.02 ± 0.01 pg/ml) は Step 4 で有意に低値であった。

トータルコントロール (TC) を達成した 4 例をエントリーし、計 5 case のステップダウンを行った。TC 症例では、ステップダウン前の呼気 NO 濃度 (図 1: 41.2 ± 5.4 ppb) は全 case で非 step 4 の平均を上回った。IP10 (図

4: 1.58 ± 0.47 pg/ml), VEGF (図 5: 0.05 ± 0.01 pg/ml) は 4/5 case で非 step 4 症例の平均を上回った。一方 IL-1ra, IL-1 β は全例で非 step 4 症例の平均を下回った。

図 3. 呼気凝縮液 IL-1 β 濃度 (●: TC 症例)

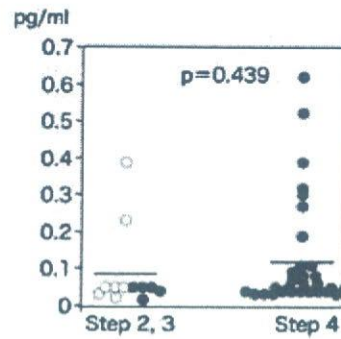


図 4. 呼気凝縮液 IP10 濃度 (●: TC 症例)

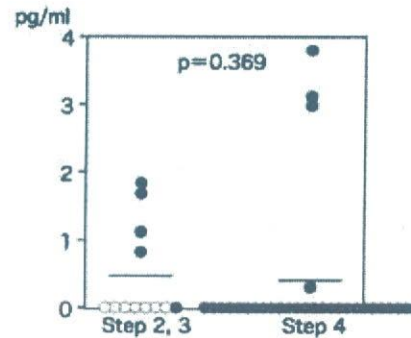
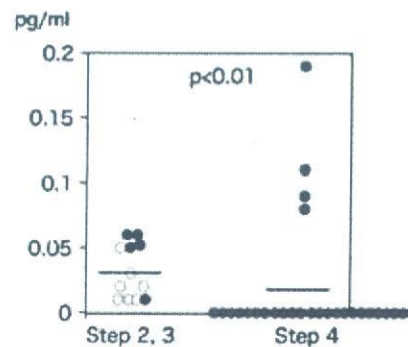


図 5. 呼気凝縮液 VEGF 濃度 (●: TC 症例)



D. 考察

呼気 NO 濃度は、非 Step 4 < TC = Step 4 であり、コントロール状態との関連は示唆されなかった。また、IP10 : TC > 非 Step 4 = Step 4, VEGF : TC > 非 Step 4 > Step 4, IL-1 β : TC < 非 Step 4 < Step 4 の傾向を示し、TC 症例の特徴として、IP10 高値、VEGF 高値、IL-1 β 低値が示唆された。

呼気 NO 濃度は、吸入ステロイド中止後の再発を予測できる可能性があることが報告されており、小児では、中止後 4 週の NO 濃度 49 ppb が cut off として提唱されているが、絶対値の個人差も指摘されている。

VEGF は喘息患者の誘発喀痰で増加しており、発作時には増加、吸入ステロイド治療で低下することが報告されている。IP10 は Th1 選択的ケモカインであるが、喘息患者気道での発現が亢進していること、気道上皮での発現はステロイドに比較的抵抗性であること、動物実験では IP10 強制発現は、喘息病態を悪化させることが示されている。IL-1 α , IL-1 β も喘息気道で発現亢進していることが報告されている。

このように、呼気 NO 濃度、IP10、VEGF は喘息病態に平行して上昇することが示唆されている。今回ステップダウンを行った TC 症例では、これらの指標が非 step 4 群の平均を超えており、コントロール状態と気道炎症に乖離がある可能性があり、ステップダウン後の病態増悪との関連を今後検討する必要がある。

E. 結論

TC 症例の特徴として、IP10 高値、VEGF 高値、IL-1 β 低値が示唆された。これらを含めた諸指標と、ステップダウン成功との関連を次年度に解析する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Adachi T, Hanaka S, Masuda T, Yoshihara H, Nagase H, Ohta K. Transduction of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 into eosinophils attenuates survival, chemotaxis, and airway inflammation. *J Immunol.* 2007;179:8105-11.
2. Tashimo H, Yamashita N, Ishida H, Nagase H, Adachi T, Nakano J, Yamamura K, Yano T, Yoshihara H, Ohta K. Effect of procaterol, a beta2 selective adrenergic receptor agonist, on airway inflammation and hyperresponsiveness. *Allergol Int.* 2007;56:241-7.

2. 学会発表

1. Nagase H, Noda K, Yamaguchi M, Yoshihara H, Yamamura K, Yano T, Ueki S, Ishida H, Ohbayashi O, Nakajima M, Adachi T, Ohta K: Diminished Airway Inflammation against Double-stranded RNA in Mast Cell-Deficient Mice. 64th AAAAI, San Diego, USA, Feb, 2007.
2. Yano T, Nagase H, Nakano J, Yoshihara H, Yamamura K, Ueki S, Ohbayashi O, Nakajima M, Adachi T, Ohta K: The Effect of Proton Pump Inhibitor on the Exhaled Breath Condensate pH and QOL in QUEST Questionnaire-Positive Asthmatics. 64th AAAAI, San Diego, USA, Feb, 2007.

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

気管支喘息の治療薬、とくに吸入ステロイド薬を中心とした長期管理薬の円滑な減量・中止方法を確立するうえでは、喘息の基礎病態である気道炎症の動態に関連する情報の集積が重要と考えられる。たとえば重症例で特徴的な気道炎症マーカーが確立されれば、その指標が高水準なケースでは長期管理薬の減量・中止はままならない可能性が高いであろう。昨年時、筆者は喀痰中の好中球が重症持続型喘息においては有意に上昇し、これが好酸球比率と有意に相関することを報告した。すなわち、好中球性炎症の存在は喘息治療の減量の障害因子となる可能性が想定された。好中球が気道組織に集積するには、気道における好中球遊走性因子の産生が不可欠である。そこで本年度は健常人、軽症持続型気管支喘息患者、ならびに重症持続型喘息の誘発痰中の好中球遊走因子を解析した。代表的な好中球遊走性因子として、CXC ケモカインである GRO- α , ENA-78, IL-8 の各蛋白濃度を ELISA 法で測定した。GRO- α ならびに ENA-78 については、健常人、軽症喘息、重症喘息の3群間において、その喀痰中濃度には有意差は認められなかった。一方、IL-8 については、重症持続型喘息患者群の誘発痰中濃度が、健常人ならびに軽症喘息患者群のそれと比較して有意に増加していることが観察された。すなわち、なんらかの要因によって気道における IL-8 の産生が生じることが重症喘息でみられる好中球性炎症が成立するうえでの寄与因子となること、ひいては治療薬減量の障害因子となることが示唆された。

A. 研究目的

喘息の治療は吸入ステロイド薬を中心とする薬物療法のめざましい進歩により、患者のコントロール状況は著しい改善を遂げた。しかし薬物治療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についての基準は明確化されるにいたっていない。この分担研究の目的は誘発喀痰を用いて気道炎症成分の解析を行うことにより、治療薬の円滑な減量に寄与する、あるいはこれを阻害する因子を見出すことである。

気管支喘息の基礎病態は気道の炎症病態である。昨年時、筆者は喀痰中の好中球が重症持続型喘息においては有意に上昇し、これ

が好酸球比率と有意に相関することを報告した。すなわち、好中球性炎症の存在は喘息治療の減量の障害因子となる可能性が想定された。好中球が気道組織に集積するには、気道における好中球遊走性因子の産生が不可欠である。そこで本年度は健常人、軽症持続型気管支喘息患者、ならびに重症持続型喘息の誘発痰中の好中球遊走因子を解析した。

B. 方法

重症持続型喘息、軽症持続型喘息と、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、 B_2 受容体刺激薬サルブタモールの吸入後に超音波ネブライザ

一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、細胞成分、代表的な好中球遊走因子として、CXC ケモカインである GRO- α 、ENA-78、IL-8 の各蛋白濃度を ELISA 法で測定した。

C. 結果

細胞成分については昨年の検討結果とほぼ同様の成績であり、健常人と比較して、気管支喘息患者の誘発喀痰では重症度に関係なく好酸球比率が上昇していることが観察された。そして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として各種 CXC ケモカインの濃度を検討した。そのうちのひとつ、ENA-78 については、その喀痰中濃度は健常人、軽症喘息、重症喘息の間で有意な差は認められなかった（図 1）。さらに、喀痰中の GRO- α についても、その喀痰中濃度は健常人、軽症喘息、重症喘息の間で有意な差は認められなかった（図 2）。一方で、IL-8 に関しては、重症持続型喘息患者群の誘発喀痰中濃度が、健常人ならびに軽症喘息患者群のそれと比較して有意に増加していることが観察された（図 3）。

なお IL-8 の重症喘息における役割と関連して、昨年度に基礎的研究として *in vitro* での検討を行った。その結果、IL-8 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報告した。本年度、この反応は臨床濃度のテオフィリン薬によって抑制されることを見出した。また好中球からでなく好酸球サイドから好中球の基

底膜通過遊走を誘導しえるかを検討したが、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いことを観察した。

D. 考察

本検討においては昨年の検討結果と同様に、喘息患者では健常者と比較して気道での好酸球性炎症が存在していること、さらにコントロールが良好とはいえない重症例では好中球性炎症が存在することが改めて再確認された。

これらの成績は、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、また重症喘息では好中球性気道炎症が既存の治療によってコントロールされずに存在するケースがあり、かかる所見を示す場合には治療の減量が困難な可能性が示唆される。

重症喘息における好中球の集積に対する寄与因子として各種 CXC ケモカインの濃度を検討した。そのうち ENA-78 と GRO- α についても、その喀痰中濃度は健常人、軽症喘息、重症喘息の間で差は認められなかったが、IL-8 に関しては、重症喘息患者群の誘発喀痰中濃度が、健常人ならびに軽症喘息患者群のそれと比較して有意に増加し、このケモカインが重症喘息の病態に好中球性炎症への寄与をふくめ関与することが推測される。この分子が誘発喀痰などで増加しているケースでは、治療の減量は困難となることも推測される。

筆者らは IL-8 の重症喘息における役割と関連して、以前に基礎的研究として *in vitro* での検討を行った結果、IL-8 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。この反応は臨床濃度のテオフィリン薬によって抑制されることを見出した。重症例で好中球炎症が関与するケースなどではテオフィリン薬が必要かもしれない。さらにその逆に、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。

喘息では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IL-8の作用が重要であり、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

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の評価は、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中球性炎症がみられるが、この成立におけるIL-8の寄与が想定され、この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, Takaku Y, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Theophylline Attenuates the Neutrophil-Dependent Augmentation of Eosinophil Trans-Basement Membrane Migration. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 141(suppl1): 44-49
- 2) Kobayashi T, Kikuchi I, Takaku Y, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophils do not enhance the trans-basement migration of neutrophils. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 141(suppl1): 38-43

G. 知的財産権の出願・登録状況なし

図1 喀痰中 ENA-78 は各群間で差はない

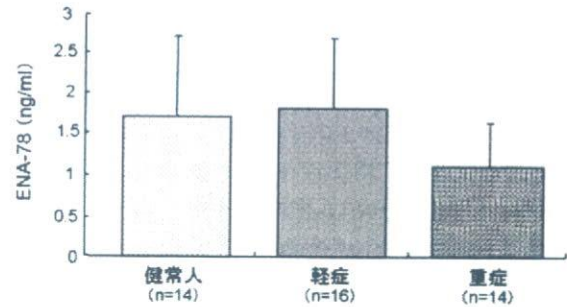


図2 喀痰中 GRO- α は各群間で差はない

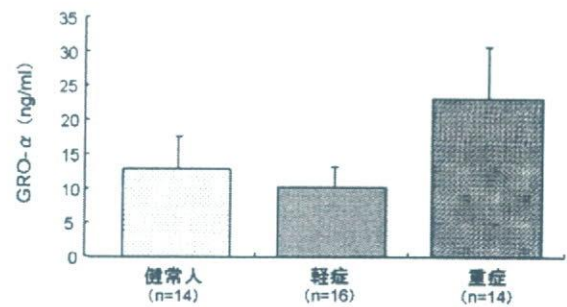
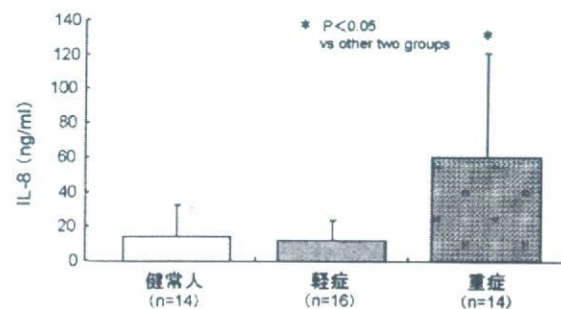


図3 重症喘息では誘発喀痰中 IL-8 が増加している



厚生労働科学研究補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

咳喘息・咳優位性喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイド療法の検討

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 に対し、ネブライザーは粒子が反復移動するため気管を含めた中枢気道へも満遍なく粒子が沈着するという利点があると思われる。われわれは従来の吸入ステロイド療法でも残存する咳嗽に対しデカドロン・リンデロンのネブライザーによる吸入ステロイド療法を試みたところ有効であった一群の存在を証明した。今回は従来の吸入ステロイド療法に対して、ブデソニド・ネブライザーによる吸入ステロイドの有用性の検討を2つの研究をとおして行う。「1. 咳喘息・咳優位性喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイド療法の検討」では、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に変更する群と従来使用していた吸入ステロイドの量を倍増する群とにわけ比較検討する。「2. 重症気管支喘息・咳喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイドの有用性の検討」では、ステロイド依存性喘息を含むステップ4の重症喘息患者において従来の高用量吸入ステロイドをネブライザーによる吸入ステロイド療法に変更し、改善するかどうかを観察、改善群における背景因子を検討する。使用するステロイドネブライザー薬は、ブデソニド（パルミコートレスピュール）であり、1日1000 μ g/日を用いる。いずれの研究でもトータルコントロールを得られる患者の割合、薬剤減量・中止が可能か、を評価する。研究「2」において導入した2例（1例はフルタイド800 μ g/日、1例はパルミコート・ターピュヘイラー1600 μ g/日）で咳嗽の改善、前胸部から頸部にかけての掻痒感の改善が短期間に得られた。ネブライザーの吸入効率は低く、スプレーを使用した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る。

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る。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。しかし、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回のみの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慣性によって粒子が飛び去るため、粘膜への付着は乏しいものと思われる。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。その仮説に基づき我々は過去の研究においてデカドロン・リンデロンによる吸入ステロイド療法が従来のカニスターやドライパウダーによる吸入療法よりも有効である一群の症例が存在する事を証明した。今回われわれは新しく発売されたブデソニド・ネブライザー液を用い、従来の吸入ステロイド療法に対する、ネブライザーによる吸入ステロイドの有用性の検討を2つの研究をとおして行う。「1. 咳喘息・咳優位性喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイド療法の検討」およ

び「2. 重症気管支喘息・咳喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイドの有用性の検討」である。一方、上記の補助研究として、気管支喘息・咳喘息で気管炎が存在するであろう事を別のアプローチで評価してみた。ひとつは咳嗽を有する喘息患者におけるステロイドの頸部気管に対する経皮的投与であり、もうひとつは頸部気管に対する機械的刺激による咳嗽誘発試験の試みである。

B. 対象と方法

「1. 咳喘息・咳優位性喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイド療法の検討」

対象：咳喘息、咳優位性喘息のうち DPI-BUD を 400 から 800 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、およびテオフィリン徐放製剤・ロイコトリエン受容体拮抗薬・長時間作用型 β_2 刺激薬のいずれか 1 剤、あるいは複数を併用、すなわちステップ 3 レベルの薬剤でも咳嗽症状が持続する症例を対象とした。

方法：従来使用していた中等量の吸入ステロイドを倍量にする群（パルミコートタービュヘイラー 800-1600 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）と Nebulizer BUD1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ に変更する群の 2 群にわけた。吸入効率から計算した肺内沈着率は、およそパルミコートネブライザー 1000 μg ：パルミコート粉末吸入 800 μg ：パルミコート粉末吸入 1600 μg = 5:8:16 程度である。4 週間後に有効、無効の判定を行う。有効群はそのままの治療を継続する。無効群はネブライザー群の場合、DPI 倍量へ変更し、DPI 倍量群の場合、ネブライザーへ変更する。コントロールが得られればステップダウンを行い、治療中止を試みる。4 週後に治療を変更した群も同様である。1、2、4、8、12、24 週後の症状を cough symptom score・VAS を用いて比較する。コントロールが得られるまでの期間と比率、トータルコントロールが得られるまでの期間と比率を評価する。24 週後試験終了時、呼吸機能検査、喀痰中好酸球、気道過敏性試験を施行する。薬剤を中止できた場合、その後の再発率を 1 年間にわたって追跡する。

「2. 重症気管支喘息・咳喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイドの有用性の検討」

対象：8 週間以上、高用量の吸入ステロイド（フルタイド 800 μg 、パルミコート 800 μg 以上、キューパール 800 μg ）を使用している患者で喘鳴・咳嗽などの症状が持続する症例。あるいは吸入ステロイドに加え経口ステロイドの使用継続を必要としている症例を対象とする。

方法：使用していた吸入ステロイドをパルミコー

トレスピュール 1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ (500 $\mu\text{g} \times 2$) へ変更し、症状（喘鳴、咳嗽）、ピークフロー値、レスキュー薬（短時間作用型 β_2 刺激剤）の使用量の変化をみる。4 週間継続し改善が得られた群と得られなかった群を比較検討する。有効であれば、さらに 8 週間継続し、薬剤減量が可能なか検討する。無効であれば、もとの吸入ステロイドに戻す。薬剤減量が可能な症例数、トータルコントロールが得られる割合やその背景因子を検討する。

（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ブデソニドによるネブライザー療法は日本では小児のみ保険医療適応であること、また海外では成人喘息にも認められている国が存在すること、研究への参加は自由意志であることを文書により十分説明のうえ、文書による同意を得た。個人情報の保護に十分留意した。

C. 結果

我々が以前行ったパイロット・スタディであるデカドロンによるネブライザー療法では、従来の高用量 DPI 使用群 12 例中、8 例が有効であった。有効例に共通するのは、速やかな前胸部から喉元にかけてのイガイガ感、掻痒感の消失である。現在、「2. 重症気管支喘息・咳喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイドの有用性の検討」において 2 例エントリーしたが、両者とも症状の軽減がみられ、やはり速やかな前胸部から喉元にかけてのイガイガ感、掻痒感の改善がみられている。

補助研究として行ったものとして以下に結果を簡単に記載する。

・「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」

頸部気管は下気道の中で唯一体表から触れ得る場所であり、その炎症の場合は皮膚から至近距離である。下気道への新たなステロイド投与のルートとして頸部気管の経皮ステロイド療法を試み、その有用性を検討した。副作用で吸入ステロイドが使用できない、あるいは使用しているにもかかわらず咳嗽症状が持続している 28 人の患者に頸部気管にステロイドを塗布したところ 12 人に症状の改善が得られた。改善群では、持続していたのもとの掻痒感の改善が全例で得られた。

・「音叉を使用した咳嗽誘発試験の試み」

Phonation（会話、電話、笑い、歌う、など）による咳嗽出現の機序として、声帯から生じる振動