

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・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 20 年度 総括・分担研究報告書

平成 21 年 3 月

研究代表者 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. 慢性気管支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）
2. 喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/呼気NOの検討 -----11
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指標に関する臨床的研究 -----14
永田 真（埼玉医科大学呼吸器内科教授）
4. 成人喘息における臨床的寛解の免疫学的解析 -----16
森 晶夫（国立病院機構相模原病院臨床研究センター 先端技術開発研究部長）
5. 咳喘息・咳優位性喘息における検討 -----19
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）

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

研究代表者 小林信之（国立国際医療センター呼吸器科医長）

研究要旨

本研究の目的は、トータル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成人喘息患者を対象とし、一般の病院やクリニックでも使用できる簡便な治療薬減量・中止の指標を求めることである。低用量の吸入ステロイド薬を中止した後もコントロール良好のまま3ヶ月以上経過観察している患者あるいはコントロール不良となった患者40名を対象に、喘息コントロール状態についてCox比例ハザードモデルの単変量解析によりスクリーニングを行った結果、治療中止1年後までの喘息増悪を予測する簡便な指標として、治療中止時の末梢血好酸球比率、%V50、%V25、気道過敏性（PC20）が選択された。また、治療中止後1年間のコントロール達成を維持するかどうかの予測因子として、ロジスティック回帰分析（単変量解析）によるスクリーニングを行った結果、治療中止時の末梢血好酸球比率、%V25、%V50、アレルギー性鼻炎が選択された。対象患者全例が治療中止後1年間の経過観察終了時に、多変量解析による最終解析を行う予定である。

呼気凝縮液（EBC）中の液性因子ではIP10およびVEGF高値、IL-1 β 低値がコントロール良好症例の特徴であったが、得られる結果の感度/特異度や即時性の点に問題があり、現時点では治療中止の指標とするのは難しいと思われた。これに対し、FeNO測定は比較的簡便であり即時に結果が得られるため、吸入ステロイド薬の中止成功のためのカットオフ値（例えばFeNO<50 ppb）を求めれば、中止基準としての臨床応用が可能であると考えられた。また、環境アレルゲンであるダニや飼育中の有毛ペットへの感作は、喘息治療薬の中止/減量後の経過不良因子であることが示唆された。臨床的寛解はT細胞反応性と気道過敏性の観点からみると、免疫学的寛解群に加えて他の要因に基づくheterogeneousな集団から構成されることが示唆され、減感作療法は成人喘息に免疫学的寛解をもたらす有効な治療法と考えられた。長期間の適切な治療により薬物療法から離脱できる例もあることが明らかとなったが、臨床的な寛解が得られても気道炎症が存続している例、免疫学的な寛解の得られていない例もあるため、真の寛解を目指した治療法の確立が今後の研究として望まれる。

研究分担者

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
森 晶夫	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター先端技術開発 研究部長
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

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、喘息の基本病態が慢性の気道炎症であるがゆえに、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。しかし、適切な治療のある期間行うことにより、治療をやめても症状がみられず、いわゆる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、喘息寛解のために必要な治療方法・治療期間、そして治療薬の減量・中止のための基準については明らかになっていない。本研究では、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、治療薬を減量・中止してよい基準、とくに治療中止後の予後を予測できる簡便な指標、一般の病院やクリニックでも利用できる指標を明らかにすることを目的に、多施設共同プロトコールに基づき実施する。

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良好な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。

〔個別研究〕

「慢性成人喘息の薬物療法からの離脱に関する臨床研究」(工藤)では、早期介入がされずに長期間の抗喘息治療が行われ、慢性に至っている患者は薬物療法から離脱できるのかどうか、できるとしたらどのような患者が可能なのかということを探る目的で研究を開始する。「喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/呼気NOの検討」(大田)では、呼気中の気道炎症マーカーである呼気NO濃度や呼気凝縮液中の液性因子が減量・中止成功の予測因子となりうるかどうかを明らかにすることを目的とする。「喘息治療薬の中止方法確立のための指標に関する臨床的研究」(永田)では、誘発喀痰や気道過敏性検査により気道炎症病態を解析し、治療薬の円滑な減量・中止に寄与する、あるいはこれを阻害する因子を見出すことを目的とする。「成人喘息における臨床的寛解の免疫学的解析」(森)では、3年間薬物治療を行わず無症状を持続できた臨床的寛解群、喘息治療により気道過敏性の消失がみられた症例群を対象に、末梢血T細胞のサイトカイン産生能など免疫学的な解析を行う。「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、咳症状が遷延する喘息症例を対象に、トータルコントロールの達成、その後の治療ステップダウンにおけるステロイドネブライザーの有用性について従来の吸入ステロイド薬と比較して検討する。

B. 研究方法

本研究班では、治療ステップダウンとくに治療中止の基準、さらに喘息の寛解を予測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、喘息寛解を目指した治療、寛解の病態、指標、阻止する因子など寛解に関連する個別研究を実施する。

1) 治療薬の減量・中止基準を明らかにする多施設共同臨床研究：本研究班員の属する施設に通院中の成人気管支喘息患者のうち、吸入ステロイド薬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の得られている軽症または中等症の持続型喘息患者を研究の対象とする。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、

末梢血好酸球)の評価を行い、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良好なコントロールが得られていれば薬剤投与を中止する。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予測する因子を求める。

(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た。

2) 個別研究

「慢性成人喘息の薬物療法からの離脱に関する臨床研究」では、長期の薬物療法下で喘息症状が消失した症例で、喘息有症期間(1年以上が条件) ≤喘息コントロール期間、FEV_{1,0}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、治療薬の投与を中止して1年間経過を観察して薬物療法の離脱が可能かどうか検討した。作業仮説の検証と、他の因子の検討、および判別式を用いて薬物療法からの離脱の予測をする。「喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気NOの検討」では、喘息治療ステップダウンの成功予測因子として、FeNO、EBC中の液性因子の測定が有用かどうかを検討した。3ヶ月以上トータルコントロールを達成している気管支喘息症例を対象とし、喘息治療薬の減量/中止時にFeNO濃度、EBC中のサイトカイン・ケモカイン27種の濃度を測定し、減量/中止成功との関連について検討した。「喘息治療薬の中止方法確立のための指標に関する臨床的研究」では、喘息のトータルコントロールの得られている患者を対象としてステップダウンを行い、その臨床経過と気道炎症の推移につき検討した。治療薬を減量/中止して12週毎に誘発喀痰の採取ならびに気道過敏性検査を行い、臨床経過、気道過敏性、痰中好酸球の推移、さらに臨床経過に関連する寄与因子について検討した。「成人喘息における臨床的寛解の免疫学的解析」では、外来受診中の喘息症例から末梢血単核球(PBMC)を採取し、抗原非特異的活性化刺激(PMA+IOM)、あるいは抗原特異的活性化刺激(ダニ粗抗原等)を加えて培養し、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、IFN- γ 濃度

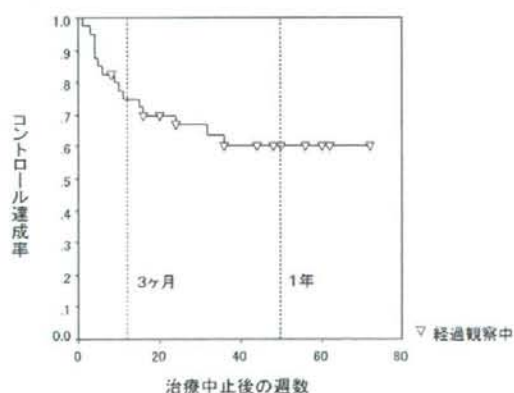
を測定した。「咳喘息(CVA)・咳優位性喘息(CPA)におけるステロイドネブライザーの有効性の検討」では、CVA/CPAの基本的病態は気管炎であり、その治療にはネブライザーによる吸入ステロイド療法が有用であるという仮説を立て、比較試験を開始した。従来の吸入ステロイド中用量を含む治療を導入しても症状が改善しないCVA/CPA症例に対し、従来の吸入ステロイド薬を倍量にする群とBUDネブライザー1000 μ g/日に変更する群とに分け、症状の推移を観察した。

(倫理面への配慮) いずれの分担研究についても、「臨床研究の指針」を遵守し、倫理委員会の審査により研究計画の承認を得たうえで、被験者には研究の目的・意義・方法を文書により十分に説明し、文書で同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) 治療薬の減量・中止基準を明らかにする多施設共同臨床研究：現時点では登録患者は70名で、このうちプロトコル違反などによる脱落が6名であり64名が解析の対象となった。吸入ステロイド薬を中止したのは52名、その中で、現時点においてコントロール良好のまま3ヶ月以上経過観察している患者あるいはコントロール不良となった患者は40名であり、予後予測因子についての解析の対象とした。1年以上の観察で良好なコントロールの得られている例は16名(total control 11名, well control 5名)であった。一方、治療中止後に喘息の増悪した例は15例で、そのうち10例は中止後3ヶ月以内に増悪した。

治療中止後の喘息コントロールの達成率



現時点までの喘息コントロール状態について、Cox比例ハザードモデルの単変量解析によりスクリーニ

ングを行った結果、治療中止1年後までの喘息増悪を予測する簡便な指標として、治療中止時の末梢血好酸球比率、%V50、%V25、気道過敏性(PC20)が選択された。

【Cox比例ハザードモデルによる単変量解析】

因子	n	p-value	HR	95%CI
LNPC20	40	0.09	0.76	0.56-1.04
%V50	40	0.01	0.97	0.95-0.99
%V25	40	0.008	0.96	0.92-0.99
%末梢血Eo	40	<0.001	1.32	1.15-1.51

現時点における多変量による中間解析では、%末梢血好酸球と%V50が選択された。経過観察中の患者を除いた31名について、ロジスティック回帰分析(単変量解析)によるスクリーニングを行った結果、治療中止後1年間のコントロール達成を維持するかどうかの予測因子として、治療中止時の末梢血好酸球比率、%V25、%V50、アレルギー性鼻炎が選択された。

【ロジスティック回帰分析(単変量解析)】

因子	n	p	OR	95%CI
アレルギー性鼻炎	31	0.113	0.3	0.07-1.3
%V50	31	0.031	1.05	1.01-1.09
%V25	31	0.008	1.07	1.02-1.13
%末梢血Eo	31	0.015	0.61	0.41-0.91

現時点における多変量による中間解析では%末梢血好酸球と%V25が選択された。%末梢血好酸球数が低く、%V25が高ければ、治療中止後1年間に良好な喘息コントロール達成が維持できる確率が高く、逆に%末梢血好酸球数が高く、%V25が低ければ良好なコントロールは維持できず、吸入ステロイド薬が必要となる確率が高いことが示唆された。今後、最終的な解析により結論を出す予定である。

【個別研究】

2) 慢性気管支喘息の薬物治療からの離脱に関する臨床研究：現在のエントリー症例は、総数で47例、性別では男性22例、女性25例、病型別ではアトピー型28例、非アトピー型19例、現年齢は61.2 \pm 14.4歳、発症年齢は50.4 \pm 14.6歳であった。喘息コントロール期間/喘息有症期間は5.9(年)/3.6(年)であり、その比率は1.6倍だけ喘息コントロール期間が喘息有症期間より長期であった。観察した症例の中で75%が1年間の薬物療法からの離脱が可能であった。また、喘息コントロール期間のFEV_{1.0}の変

化量は+4.1mL/年であった。

3) 喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/呼気NOの検討：低用量ICS単独治療でTotal Control (TC)を達成している7例では、ICS中止後3ヶ月までの時点で4例が増悪し3例がTCを維持した。ICS中止時のFeNOは、増悪例ではTC達成例に比して高値傾向であった。増悪例では、ICS中止後にFeNOは増加傾向で、FeNO増加は症状増悪に先行していた。呼気凝縮液の検討では、ICS中止時の各因子濃度において成功/失敗例で群間有意差はなかったが、VEGF低値例では2例とも増悪した。

4) 喘息治療薬の中止方法確立のための指標に関する臨床的研究：喘息薬の減量・中止可能症例を対象とした臨床経過の検討では、治療の減量・中止に伴い、10例のうち7例で気道過敏性の増悪が観察され、うち4例で喘息症状の再燃が認められた。症状が再燃した4例は、いずれもダニに感作されていた。ペット(ネコ)を飼育中であった4例のうち、ネコへの特異抗体を有する2例では、いずれも気道過敏性が増悪した。ダニ・アレルゲンに対し特異抗体を有する7例に注目すると、6例で気道過敏性の増悪、3例で喘息症状の再燃が認められた。4例で、誘発喀痰を治療の減量・中止前後で比較することができた。うち3例で気道過敏性が増悪し、いずれも連関して喀痰中好酸球数の増加が確認された。

5) 成人喘息における臨床的寛解の免疫学的解析：症状のある喘息症例では、健常者に比して、PBMCのIL-5産生が有意に亢進していたが、吸入ステロイド薬の開始後は速やかに低下した。その後、気道過敏性の消失のみられた症例では、吸入ステロイド使用中、使用後も、IL-5産生の低下が持続していた。3年間以上薬物療法を受けずに、無症状を継続している臨床的「寛解」状態のアトピー型喘息の症例では、その3分の1の患者でIL-5産生の持続を認めたが、残りの3分の2の患者ではIL-5産生が低下していた。

成人喘息の減感作療法による臨床的寛解群は4グループに分類されるGroup 1:抗原非特異的サイトカイン産生と抗原特異的サイトカイン産生の両者が低下した群、Group 2:抗原非特異的サイトカイン産生が低下し、ダニ抗原特異的サイトカイン産生が持続する群、Group 3:抗原非特異的サイトカイン産生が持続しているが、ダニ抗原特異的サイトカイン産生が低下した群、Group 4:サイトカイン産生は持続している群、の少なくとも4群に分けられることが明らかになった。気道過敏性(PC20-Ach)は、Group 1 < 2, 3 < 4の順に亢進していた。

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：従来の吸入ステロイド薬(DPI)ではコントロール不良のCVA・CPAに対してBUDネブライザー吸入を導入した3例全例で症状の改善が得られたが、感冒などの増悪因子により症状の改善の維持は達成できておらず、長期的効果には問題が残ると思われた。ネブライザーの吸入効率は低く、BUD 1000 μ g/日では、気管の炎症はある程度制御しえても、気道全体からみると不足している可能性があると思われる。

D. 考察

1) 治療薬の減量・中止基準を明らかにする多施設共同臨床研究：喘息の治療として吸入ステロイド療法の普及、早期介入の推進により喘息のコントロールは得られやすくなってきた。しかし、ICS治療をいつまでつづけてはならないのか、薬物治療から離脱することができるのかという問題は患者にとっても主治医にとっても大きな疑問として残っている。喘息の基本病態は慢性的気道炎症であり、その気道炎症を評価する方法として、呼気NO濃度の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て、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・クリニック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り、気道過敏性検査以外は一般のクリニックでも実施可能である簡便な検査項目を指標の候補として選択した。観察期間は1年間としたため、現時点で経過観察中の患者が多く最終的な結論は出ていないが、Cox比例ハザード分析による中間解析の結果では、末梢血好酸球比率、%V25、%V50、PC20が単変量解析により選択された。ロジスティック回帰分析では解析対象数が少ないが、単変量解析により末梢血好酸球比率、%V25、%V50、アレルギー性鼻炎が選択された。今後、1年間経過観察した解析対象の症例数が増えるため、多変量解析により最終的な結論が得られると思われる。最終的に末梢血好酸球比率が選択される可能性があるが、これは気道炎症そのものを反映しているものではなく、気道炎症のより良いマーカーである喀痰好酸球や呼気NO濃度などのマーカーが外来レベルで簡単に検査ができるようになれば、そちらの指標についても解析の対象

とする必要がある。また、治療中止ができていても気道炎症が存続し肺機能の低下が進行していく可能性もあるため、今後さらに長期的な経過観察が必要と考えられる。

2) 慢性成人喘息の薬物療法からの離脱に関する臨床研究：これまでの喘息治療法の研究の多くは、より良いコントロールを目指したものであり、長期の子後の調査や治療法のステップダウンに関する研究は少なく、さらに喘息治療薬からの離脱に関する研究はほとんどなされていない。また、喘息の罹病率および患者数は増加している反面、この間の薬物療法の進歩により喘息のコントロールは容易になり、長期の薬物療法下で症状が軽快、あるいは無症状になる例が多く、次の治療戦略の一つの主題として、薬物療法の減量や離脱が可能かどうか、そして可能な場合はその基準が求められてきたように思われる。本研究は、これらの現状を踏まえ、長期間の薬物療法から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、検証するものである。現時点までの結果から、適切な治療により良好なコントロール期間が十分にあり、肺機能の低下がなければICS療法から離脱することが可能である確率が高いことが示された。ICSから離脱できない因子に関しては今後解析を行う予定である。

3) 喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/呼気NOの検討：ICS中止成功の予測因子として、EBCでは、VEGF低値が失敗リスクを示唆したが、即時性、感度/特異度を考慮するとFeNOの優位性が示唆された。ICS中止を考えたときFeNOを測定し、FeNO>50 ppbの場合は再増悪のリスクが高いため治療継続を考慮し、中止した場合でも、2-4週後にFeNOをモニターし、50 ppbを超えるようなら、ICS再開を考慮する診療モデルが提唱された。

4) 喘息治療薬の中止方法確立のための指標に関する臨床的研究：持続型喘息患者ではICSの減量・中止に伴って症状自体が再燃するケースは多くないが、サブクリニカルには気道過敏性の悪化を生じるケースが多い。生活環境アレルゲンであるダニ、また飼育中のネコに感作されているケースでは、ほとんどの場合にICS減量・中止に伴って気道過敏性の悪化を認めており、基礎病態の悪化が想定される。事実、症例数は少ないものの、かかる治療中止に伴う気道過敏性の悪化は、好酸球性気道炎症の悪化と連関していることが観察された。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。

5) 成人喘息における臨床的寛解の免疫学的解析：減感作療法以外の薬物治療なしで、3年間無症状を維持しているとの条件で判定された臨床的寛解は、Group 1-4の4群に分けることができた。とくにGroup 1では、気道過敏性も改善し免疫学的寛解群と呼ぶことが可能と考えられる。残りの3群は、免疫学的には非寛解群と位置づけられるが、Group 4は、T細胞のサイトカイン産生レベルが治療前の水準が維持されていること、FEV₁%が4群の中では最も悪かったことを考慮すると、症状のレベルでは3年間再発がみられていないものの、細胞性免疫レベルでの異常は持続しており、気道炎症も残存している可能性が考えられる。この中では、再発予備軍と位置づけられるものと考えられる。Group 2、3については、気道過敏性はGroup 1と4の中間で、呼吸機能データはGroup 1と同等に良好であった。Group 4から、Group 2、3を経由して、Group 1(寛解)に向かう中間の病態なのか、あるいは、Group 2、3は別個の病態なのか興味を持たれる。他のアレルギー疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の合併などについて詳細な解析を要する。

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：BUDネブライザー吸入を導入した全例で症状の改善が得られた。しかし、短期的効果はみられたものの、感冒などの増悪因子により症状の改善の維持は達成できておらず、長期的効果には問題が残ると思われた。ネブライザーの吸入効率は低く、BUD 1000 μg/日では、気管の炎症はある程度制御しえても、気道全体からみると不足している可能性があると思われる。今後、従来の吸入ステロイドとの併用などの方法も検討する余地があると思われた。導入前に頸部圧迫・頸部伸展・音叉振動による誘発咳嗽の出現およびのどもとの搔痒感が見られた症例では、その消失が見られることが多く、気管炎の存在とネブライザー療法によるその改善を示唆しているものと考えた。

E. 結論

1) 良好なコントロールの得られている軽症の成人喘息患者において、治療薬を中止してよい基準を求める多施設臨床研究が行われた。その中間解析による結果、治療中止後1年間にわたり寛解を予測する指標として、%末梢血好酸球が低値である、%V25が低

値でないという基準が得られた。

2) ICS 中止成功の予測因子として、FeNO 測定は呼気凝縮液 (EBC) と比べて簡便であり即時に結果が得られるため、日常臨床でも十分応用可能であると考えられた。具体的には、FeNO>50 ppb では継続を考慮し、中止した場合でも、2-4 週後に FeNO をモニターし、50 ppb を超えるようなら ICS 再開を考慮する診療モデルが提唱された。

3) 喘息治療薬の中止もしくは減量後の経過不良因子として、環境アレルゲンであるダニ、また飼育中の有毛ペットへの感作が考えられる。臨床レベルで喘息症状が再燃していなくとも気道過敏性の悪化は高頻度に認められており、ICS の減量・中止後には長期的でかつ慎重な観察が必要と考えられる。

4) 臨床的寛解は、T 細胞反応性と気道過敏性の観点から論じると、免疫学的寛解群に加えて、他の要因に基づく heterogeneous な集団から構成されることが示唆される。減感作療法は、成人喘息に免疫学的寛解をもたらす有効な治療法と考えられる。

5) 咳嗽を主体とする喘息患者の症状コントロールにおいて BUD ネブライザー吸入は有効な方法と思われた。従来の吸入療法でも残存する咳嗽に気管炎が関与しているものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H, Nakashima M. Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP+sustained release theophylline in moderate asthma patients. *Respir Med.* 102(7):1055-64. 2008.
- ② Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol.* 181(9):5981-9. 2008.
- ③ 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* 143 (suppl1): 38-43. 2007.
- ④ Kobayashi T, Takaku Y, Yokote A, Miyazawa H,

Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, and Nagata M. Interferon- β augments eosinophil adhesion-inducing activity of endothelial cells. *Eur Respir J.* 32: 1540-1547. 2008.

- ⑤ Soma T, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Uematsu K, Nagata M. Inhibitory effect of budesonide alone and in combination with formoterol on IL-5 and RANTES production from mononuclear cells. *Int Arch Allergy Immunol* 146 (S1): 22-27. 2008.
- ⑥ Mori A, Ogawa K, Someya K, Kunori Y, Nagakubo D, Yoshie O, Kitamura F, Hiroi T, and Kaminuma O. Selective suppression of Th2-mediated airway eosinophil infiltration by low-molecular weight CCR3 antagonists. *Int Immunol* 19: 913-921. 2007.
- ⑦ Yoshioka M, Sagara H, Takahashi F, Harada N, Nishio K, Mori A, Ushio H, Shimizu K, Okada T, Ota M, Ito Y, Nagashima O, Atsuta R, Suzuki T, Fukuda T, Fukuchi Y, Takahashi K. Role of multidrug resistance-associated protein 1 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. *Am J Physiol: Lung Cell. Mol. Physiol.* (in press)
- ⑧ 足立満, 大田 健, 森川昭廣, 西間三馨, 徳永章二, Rachael L DiSantostefano: 本邦における喘息のコントロールと管理の変化 2000 年度と 2005 年度の喘息患者実態電話調査 (AIRJ) より. *アレルギー* 57(2): 107-120, 2008.
- ⑨ 大田 健, 石原享介, 足立満: 成人気管支喘息におけるサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤 (SFC) の長期投与. 患者の状態に応じた用量調節による実地医療に準じた治療の検討. *アレルギー・免疫* 14(5): 635-647, 2007.
- ⑩ 永田 真, 田部一秋, 内田由佳, 高久洋太郎, 萩原弘一, 金沢実, 坂本芳雄: 気管支喘息患者末梢血単核球の thymus-and activation-regulated chemokine 産生におよぼすアレルゲン免疫療法の効果. *日本職業・環境アレルギー学会雑誌*. 14: 46-51, 2007.
- ⑪ 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.
- ⑫ 飯倉元保, 小林信之: 喘息の難治化要因とその対策. 医師側の要因 不適切な治療. *呼吸器科* 13(6): 505-510, 2008.
- ⑬ 粒来崇博, 釣木澤尚美, 森田園子, 押方智也子,

小野恵美子, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 池原邦彦, 谷口正実, 秋山一男: 気管支喘息患者における抗原吸入試験の即時反応に伴う呼気一酸化窒素濃度 (Exhaled Nitric Oxide) の変化. アレルギー 56(5): 470-476, 2007.

- ⑭ 工藤宏一郎: 喘息治療と H5N1 感染—Early intervention の提言. アレルギー 58: 97-102, 2009.

2. 学会発表

- ① Nagase H, Yoshihara H, Yamana K, Kojima Y, Suzukawa M, Ishida H, Adachi T, Nakano J, Ohta K. The Effect of KGF-expressing Plasmid Vector on Silica-induced Lung Injury. American Thoracic Society Annual Meeting, Toronto, Canada, March 2008.

- ② Yamamura K, Adachi T, Masuda T, Nagase H, Ohta K: Phospho-Protein Analysis of Intracellular Signaling Molecules in Eosinophils using Luminex System. Eosinophils. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Philadelphia, PA, USA. March 14-18, 2008.

- ③ Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Komiya A, Nagase H, Adachi T, Nakae S, Matsumoto K, Saito H, Matsushima K, Yamamoto K, Yamaguchi M, Ohta K: An IL-1 cytokine family member, IL-33, induces human basophil and eosinophil activation via its ST2 receptor. AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY ASHTMA & IMMUNOLOGY. Philadelphia, USA. March 2008.

- ④ Adachi T, Hanaka S, Masuda T, Yoshihara H, Nagase H and Ohta K: Transduction of PTEN into Eosinophils Attenuates Survival, Chemotaxis, and Eosinophilic Inflammation. AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY ASHTMA & IMMUNOLOGY. Philadelphia. March 2008.

- ⑤ 小林信之, 工藤宏一郎, 飯倉元保, 大田 健, 長瀬洋之, 永田 真, 上村光弘. 成人喘息患者における吸入ステロイドの中止基準に関する検討. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11 月, 2008.

- ⑥ 市村康典, 小林信之, 水谷友紀, 平野 聡, 泉 信有, 竹田雄一郎, 吉澤篤人, 放生雅章, 杉山温人, 工藤宏一郎. 当センターの成人喘息患者における治療ステップとコントロール状態. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大

会, 東京, 6 月, 2008.

- ⑦ 小林信之, 工藤宏一郎. アレルギー疾患の寛解から治癒を目指す治療戦略. 成人喘息の寛解因子を求めて. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 6 月, 2008.

- ⑧ 工藤宏一郎. 喘息の疫学および治療への提言. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 6 月, 2008.

- ⑨ 上村光弘, 毛利篤人, 濱元陽一郎, 飯倉元保. 頸部気管に対する振動刺激による咳嗽誘発試験の試み. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 6 月, 2008.

- ⑩ 長瀬洋之, 大田 健: 気管支喘息のモニタリングをめぐる. 呼気ガス. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11 月, 2008.

- ⑪ 原 麻恵, 長瀬洋之, 小島康弘, 倉持美知雄, 石田博文, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田 健: 喘息コントロール状態と気道炎症マーカーとの関連. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11 月, 2008.

- ⑫ 小島康弘, 長瀬洋之, 原 麻恵, 矢野智湖, 鈴木真穂, 石田博文, 中野純一, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田 健: 気管支喘息 炎症マーカー喘息患者におけるピーズアレイシステムを用いた呼気凝縮液の検討. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 6 月, 2008.

- ⑬ 山村浩一, 足立哲也, 増田倫子, 長瀬洋之, 鈴木直仁, 大田 健: Luminex System を用いた好酸球細胞内タンパク酸化定量とサイトカイン産生における機能解析. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2008.

- ⑭ 高久洋太郎, 菊地 泉, 菊地伸也, 中込一之, 柚 知行, 萩原弘一, 金澤 實, 永田 真. 誘発喀痰を用いた喘息気道炎症病態の検討. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11 月, 2008.

- ⑮ 森 晶夫, 北村紀子, 大友隆之, 前田裕二, 谷口正実, 大友 守, 長谷川真紀, 秋山一男, 神沼修: 喘息における寛解と治癒の病態. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 6 月, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

慢性気管支喘息の薬物治療からの離脱に関する臨床研究

研究分担者 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薬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。われわれは、発症2年以内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」を施行し、その有用性について検討した。その結果、発症6ヶ月以内に「早期集中介入」を開始し、治療を完遂した例の1年後における喘息の臨床的な寛解率は73%と高率であり、喘息の寛解を導くには早期介入、とくに「早期集中介入」の有用性が示唆された。これに対して、早期介入ができなかった症例や早期介入後も吸入ステロイド薬を長期間使用し続けている症例のなかには、次第に症状が軽快、あるいは無症状となる例も存在し、そのような例では長期間の薬物療法からの離脱が可能かどうかという問題がでてくる。そこでわれわれは、長期の薬物療法下で喘息症状が消失した症例で、喘息有症期間（1年以上が条件） \leq 喘息コントロール期間、 $FEV_{1.0}$ 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、治療薬の投与を中止して1年間経過を観察して薬物療法の離脱が可能かどうかを検討した。現在までに登録された47例についての結果は、喘息有症期間は平均3.6年、喘息コントロール期間は平均5.9年であり、コントロール期間が有症期間に比べて1.6倍長かった。そして、観察し得たなかで75%の症例が1年間の薬物療法からの離脱が可能であった。今後、症例を増やし作業仮説の検証と、他の因子の検討、及び判別式を用いて薬物療法からの離脱の予測を続けていく。

A. 研究目的

これまでの喘息治療法の研究の多くは、より良いコントロールを目指したものであり、長期の予後の調査や薬物療法のstep downに関する研究は少なく、更には離脱に関する研究はほとんどなされていない。また、喘息の罹病率および患者数は増加している反面、この間の薬物療法の進歩により喘息のコントロールは容易になり、長期の薬物療法下で症状が軽快、あるいは無症状になる例が多く、次の治療戦略の一つの主題として、薬物療法の減量や離脱が可能かどうか、そして可能な場合はその基準が求められてきたように思われる。本研究は、これらの現状を踏まえ、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、検証するものである。

B. 研究方法

まず、喘息病期（asthma duration）を喘息有症期間（asthma symptomatic duration）と喘息コントロール期間（asthma control duration）に分ける。コントロールの基準はACTスコアで23点以上とする。

I. 選択基準：以下の(1)～(4)の基準すべてを満たす成人喘息（20～80歳）を本研究の対象とする。

(1) 喘息有症期間は1年以上とし、この期間の治療内容に関しては厳密には問わない。しかし喘息コントロール期間の治療は原則的に既刊喘息治療ガイドラインに拠る治療が施行された例とする。(2) 喘息重症度：現行ガイドラインの症状基準からはstep 1, 2、治療基準からはstep 1, 2, 3に属する軽症例と、一部中等症の例を対象とする。(3) 喘息有症期間（年と月数） \leq 喘息コントロール期間（年と月数）。喘息コントロ

ールとは基本的に喘息症状ACTスコアで23点以上とし、コントロールが持続的に続いた期間を指す。(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)が予測低下値の+SD以内に収まること。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。(日本呼吸器学会肺生理専門委員会報告、日本人のスパイログラムと動脈血液ガス分圧基準値、日本呼吸器学会雑誌、2001年4月)

II. 除外規準

上記の規準を満たす例でも、ABPA、Churg-Strauss 症候群、他の血管炎、好酸球性肺炎、またステロイド療法を必要とする他の疾患を合併している例、COPD、気管支拡張症、胸膜病変等の他の呼吸器疾患や心疾患の合併を有する例、本人が希望しない例は除外する。

C. 研究結果

現在のエントリー症例

- ・ 総数：47例
- ・ 男性：女性=22：25
- ・ Atopic/Non-Atopic=28：19
- ・ 現年齢：61.2±14.4歳
- ・ 発症年齢：50.4±14.6歳
- ・ コントロール期間/有症期間=5.9(年) / 3.6(年)、1.6倍

観察し得た症例の中で75%が一年間の薬物療法からの離脱が可能であった。今後、症例を増やし作業仮説の検証と、他の因子の検討、及び判別式を用いて薬物療法からの離脱の予測を続けて行く。

D. 考察

本テーマを臨床研究とするには、妥当性と完全性が確保されなければならない。その意味では研究方法で規定した対象者の限定には妥当性があると思われる。また結果如何によるが、現在の標準的治療法の妥当性と利点について、新しい視点が得られるかもしれない。すなわち、喘息をコントロールすることは、その先の目標は何かを明示できるかもしれない。本研究を今後の喘息治療の一つの指針にするには、いくつかの解析法を考慮すると、総症例数は60~80が望まれる。更に1年間の経過観察後、予測式

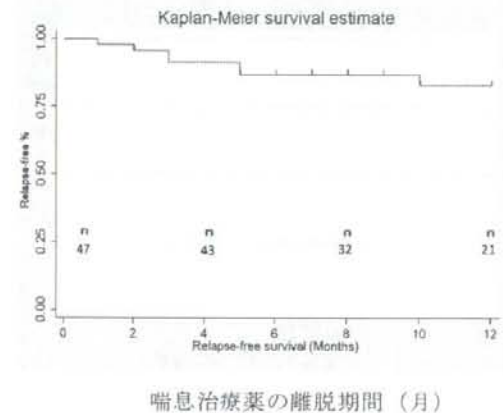
をたてるのが妥当であると思われる。

このような試みは、国内外において、報告は現在のところ存在せず、完成した時点では学術的、国際的評価は、それなりに得られると思われる。社会的意義については、喘息治療の今後の一つの重要課題であり、医療政策にも役立つと思われる。

E. 結論

薬物療法からの離脱可能な症例はかなり存在すると思われる。有意因子を用いた判別式によって予測はある程度可能と思われる。

喘息の寛解維持率 (%)



喘息治療薬の離脱期間 (月)

F. 研究発表

1. 論文発表

工藤宏一郎：喘息治療とH5N1感染—Early interventionの提言。アレルギー 58：97-102, 2009.

2. 学会発表

工藤宏一郎。喘息の疫学および治療への提言。第20回日本アレルギー学会春季臨床大会、東京、6月、2008.

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等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

喘息治療ステップダウン成功予測因子としての呼気凝縮液/呼気 NO の検討

研究分担者 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准教授
原 麻恵 帝京大学医学部内科学講座大学院
小島康弘 帝京大学医学部内科学講座助手

本研究では、呼気中の気道炎症マーカーに注目し、呼気 NO 濃度 (FeNO)、呼気凝縮液 (Exhaled Breath Condensate: EBC) 中の液性因子が減量・中止成功の予測因子となりうるかどうかを明らかにすることを目的とした。3ヶ月以上 Total Control (TC) を達成している気管支喘息症例を対象とし、喘息治療薬減量時に、FeNO を測定し、EBC 中のサイトカイン・ケモカイン濃度を Luminex システムで測定し、減量成功との関連を検討した。結果：(1) 低用量 ICS+気管支拡張薬で3ヶ月間 TC を達成している6例において気管支拡張薬を中止したが、中止後も5例で TC、1例で Well Control (WC) を達成した。中止前後で、FeNO や EBC 中の各種液性因子濃度に有意な変化は認めなかった。(2) 低用量 ICS 単独治療で3ヶ月間 TC を達成している7例において、ICS を中止したが、中止後3ヶ月までの時点で4例が増悪して治療を再開し、3例が TC を維持した。ICS 中止時の FeNO は、増悪例では TC 達成例に比して高値傾向であった (70.4 vs 21.1 ppb, $p=0.07$)。増悪例では、ICS 中止後に FeNO は増加傾向を示し、FeNO 増加は症状増悪に先行していた。EBC の検討では、ICS 中止時の各因子濃度において、成功/失敗例で群間有意差はなかったが、VEGF 低値例では2例とも増悪した。ICS 中止成功予測因子として、EBC では、VEGF 低値が失敗リスクを示唆したが、即時性、感度/特異度を考慮すると FeNO の優位性が示唆された。ICS 中止時の FeNO > 50 ppb は再発のリスクを示唆したが、中止時に FeNO < 50 ppb であっても、2-4 週後に 50 ppb を超えるとその後の再発リスクを示唆した。ICS 中止を考慮したとき、FeNO > 50 ppb では継続し、中止した場合でも、2 週後に FeNO をモニターし、50 ppb を超えるようなら、ICS 再開を考慮する診療モデルが提唱された。FeNO 測定は比較的簡便であり、即時に結果が得られるため、日常臨床でも十分応用可能であると考えられた。

A. 研究目的

気管支喘息治療は、吸入ステロイド薬 (ICS) 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 ICS が漫然と投与されている過剰治療のケースもある。本研究班の研究目的は、喘息治療薬の減量・中止可能性規定因子を確立することであるが、本分担研究では、呼気中の気道炎症マーカーに注目し、呼気 NO 濃度 (FeNO)、呼気凝縮液 (Exhaled Breath Condensate: EBC) 中液性因子が減量・中止成功の予測因子となりうるかどうかを明らかにすることを目的とした。呼気凝縮液中の液性因子では、IL-1b、IL-1ra 上昇例ではコントロール不良例が多いこと、VEGF、IP10 上昇例ではコントロール良好症例が多いことを見出し

ており、これら4分子に注目した。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

3ヶ月以上 Total Control (TC) を達成している気管支喘息症例を対象とし、喘息治療薬減量時に、FeNO を測定し、EBC 中のサイトカイン・ケモカイン 27 種の濃度を Luminex システムで測定し、減量成功との関連を検討した。

C. 結果

(1) 低用量 ICS (フルチカゾン 200 mg 相当) + 気管支拡張薬で 3 ヶ月間 TC を達成している 6 例において、気管支拡張薬を中止した。中止後も 5 例で TC、1 例で Well Control (WC) を達成した。中止前後で、FeNO や EBC 中の各種液性因子濃度に有意な変化は認めなかった。

(2) 低用量 ICS 単独治療で 3 ヶ月間 TC を達成している 7 例において、ICS を中止した。中止後 3 ヶ月までの時点で、4 例が増悪して治療を再開し、3 例が TC を維持した (図 1)。増悪までの中間期間は 5 週 (1-15 週) であった。増悪しても、救急/予定外受診は無く、ICS 再開と SABA 屯用で改善した。

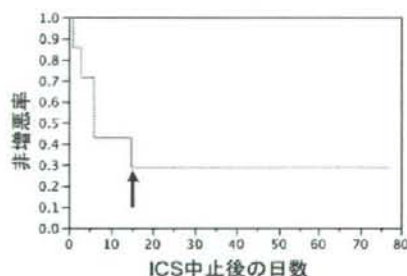


図 1. ICS 中止後、増悪までの期間

ICS 中止時の FeNO は、増悪群では TC 達成例に比して高値傾向であった (図 2: 70.4 vs 21.1 ppb, $p=0.07$)。一部に overlap も認められたが、中止時に 50 ppb を超えている例では全例増悪した。

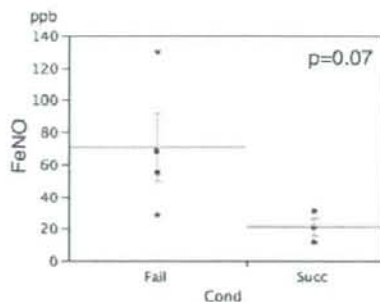


図 2. ICS 中止時の FeNO

Fail: 増悪群, Succ: 成功群

増悪例では、ICS 中止後に FeNO は増加傾向を示し、FeNO 増加は症状増悪に先行していた (図 3)。そこで、中止時あるいは中止後 2 週の FeNO 値のうち高値をとった FeNO について、cut off を 50 ppb とすると増悪例を全例予測できた (図 4)。

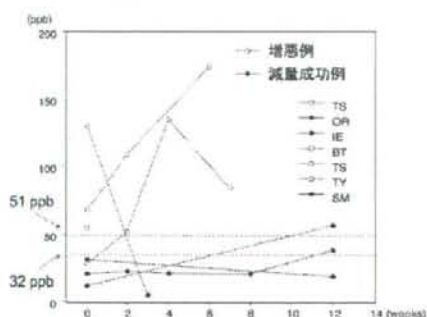


図 3. ICS 中止後の FeNO の時間経過

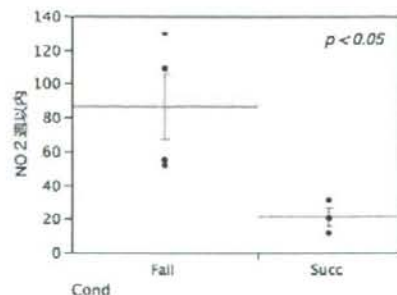


図 4: ICS 中止時および 2 週後のうち高値をとった FeNO

Fail: 増悪群, Succ: 成功群

EBC の検討では、ICS 中止時の各因子濃度において、増悪/成功群で群間有意差はなかった。コントロール良好時に高値傾向をとることを以前示した IP10 は、増悪/成功群とも測定可能であったが、群間有意差を認めなかった (図 5)。同様にコントロール良好時に高値傾向をとることを以前示した VEGF は、群間有意差は認めなかったが、低値例では 2 例とも増悪した (図 5)。その他のマーカーとしては、コントロール不良時に高値傾向をとることを以前示した、IL-1 β 、IL-1ra は、増悪/成功群ともに低値であり、有意差を認めなかった (データ示さず)。

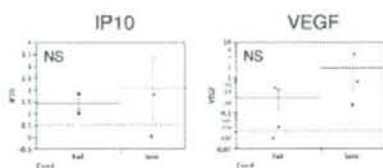


図 5. ICS 中止時の EBC 中液性因子
Fail: 増悪群、Succ: 成功群

D. 考察

ICS 中止時の気道炎症マーカーで増悪を予測できるかどうかに関しては、増悪群と成功群を比較すると、EBC では群間有意差を認めた指標はなかったものの、コントロール良好のときに高値傾向をとる VEGF が、低値であった 2 例は ICS 中止後に増悪した (図 5)。

一方 ICS 中止時の FeNO は、増悪群では成功群に比較して高値傾向をとり、50 ppb を超えていれば全例で増悪したが (図 2)、overlap も認められた。しかし、ICS 中止後 2 週の FeNO 値も検討し、中止時と 2 週後のうち、高値である方の FeNO 値を採用すれば、増悪群を cut off 50 ppb で鑑別できた ($p < 0.05$)。

既報では、小児における ICS 中止後の再発予測因子として、中止後 4 週の FeNO 49 ppb を cut off として提唱している。しかしながら、FeNO は年齢と共に上昇することが報告されており、成人における検討が必要である。また、今回 2 例が中止後

1 週、3 週で各々増悪したことから、4 週より早期に FeNO をモニターすることも必要と考えられる。この点で、今回中止 2 週後の FeNO も検討し、50 ppb を超えた時点で ICS 再開を検討する方針が示唆されたことは、有意義な知見と考えられた。

E. 結論

今回、ICS 中止可能性を予測するための気道炎症マーカーとして、FeNO および EBC 中液性因子濃度を検討したが、即時性、感度/特異度を考慮すると FeNO の優位性が示唆された。

ICS 中止を考慮したとき、FeNO > 50 ppb では ICS 継続を考慮し、中止した場合でも、2 週後に FeNO をモニターし、50 ppb を超えるようなら、ICS 再開を考慮する診療モデルが提唱された。FeNO 測定は比較的簡便であり、即時に結果が得られるため、日常臨床でも十分応用可能であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol* 181(9):5981-9, 2008.
- 2) Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 88(11):1245-53, 2008.

2. 学会発表

- 1) 原 麻恵, 長瀬洋之, 小島康弘, 倉持美知雄, 石田博文, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田 健: ミニシンポジウム 気管支喘息-診断と管理 喘息コントロール状態と気道炎症マーカーとの関連. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11 月, 2008 年.
- 2) 長瀬洋之, 大田 健: ワークショップ 呼吸ガス. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11 月, 2008 年.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

喘息治療薬の中止方法確立のための指標に関する臨床的研究

研究分担者 永田 真（埼玉医科大学呼吸器内科教授）
研究協力者 高久洋太郎（埼玉医科大学呼吸器内科）

研究要旨

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・中止の規定因子の検討を目的に、臨床背景の検討ならびに気道過敏性検査・誘発喀痰採取により、喘息の寛解あるいはその逆に再燃因子の候補因子の検討を行った。治療の減量・中止に伴い、11例のうち9例（81.8%）で気道過敏性の増悪が観察され、うち5例（45.4%）で喘息症状の再燃が認められた。症状が再燃した5例のうち、4例（80%）はいずれもダニに感作されていた。ペット（ネコ）を飼育中の4例のうち、ネコへの特異抗体を有する2例ではいずれも気道過敏性が増悪した。ダニ・アレルゲンに対し特異抗体を有する8例にのみ注目してみると、7例（87.5%）で気道過敏性の増悪、3例（37.5%）で喘息再燃が認められた。誘発喀痰を前後で比較することができた8例のうち、6例では気道過敏性が増悪し、5例（83.3%）で関連した喀痰中好酸球数の増加が確認された。

A. 研究目的

本研究全体の主目的は吸入ステロイド（Inhalational corticosteroid, ICS）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・基準を確立することである。研究分担者は、薬物の減量・中止の規定因子として、喘息の寛解あるいはその逆に再燃因子の候補因子の検討を行った。

B. 方法

対象は、当院外来通院中の喘息患者のうち、ICSを使用し、喘息のコントロールが良好（トータルコントロール）と判断され、本臨床試験に参加の同意を得たものである。ICSを中心とした治療薬をガイドラインに準じて減量またはICSを中止して12週間観察し、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こととした。12週毎に日本アレルギー学会標準法に準じて気道過敏性検査ならびに誘発喀痰採取を行った。臨床経過、気道過敏性、喀痰中細胞成分割合の推移と、関連する臨床的背景を検討した。

C. 結果

ICSの減量・中止に伴い、11例のうち9例（81.8%）で気道過敏性の増悪が観察され、うち5例（36%）で喘息症状の再燃が認められた。症状再燃した5例のうち4例（80%）はいずれもダニに感作されていた。ペット（ネコ）を飼育中の4例のうち、ネコへの特異抗体を有する2例は、いずれも気道過敏性が増悪した。ダニ・アレルゲンに対し特異抗体を有する8例にのみ注目してみると、7例（87.5%）で気道過敏性が増悪し、3例（37.5%）で喘息再燃が認められた（表）。8例で誘発喀痰を前後で比較することができた。うち6例で気道過敏性が増悪し、5例で関連した喀痰中好酸球数の増加が確認された（図1、図2）。

D. 考察

管理良好な持続型喘息患者では、ICSの減量・中止に伴って症状自体が再燃するケースは多くないが、サブクリニカルには気道過敏性の悪化を生じるケースが多い。本研究でも、生活環境アレルゲンであるダニや飼育中の有毛ペット：ネコに感作されているケースでは、ほぼ全例でICS減量・

中止に伴って気道過敏性が悪化していた。かかる事象は基礎病態の悪化が想定されるが、事実、症例数は少ないものの、治療中止に伴う気道過敏性の悪化は好酸球性気道炎症の悪化と連関することが示唆された。これらの成績から、日常生活環境にアレルゲンが存在する症例や、誘発喀痰中の好酸球割合の増加している症例では、ICS の減量や中止が困難であることが示唆される。

E. 結論

喘息治療薬の中止もしくは減量後の経過不良因子は、環境アレルゲンであるダニ、また飼育中の有毛ペットへの感作が考えられる。臨床レベルで喘息症状が再燃していなくとも気道過敏性の悪化は高頻度に認められており、喀痰中好酸球割合の増加が連関している。喘息症状改善に伴うICSの減量・中止後も、誘発喀痰検査などを用いた長期的な経過観察が必要と考えられる。

F. 研究発表

論文発表

・ Kikuchi S, Kikuchi I, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Neutrophilic Inflammation and CXC Chemokines in Patients with Refractory Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* (in press)

学会発表

高久 洋太郎、菊地 泉、菊地 信也、中込 一之、柚 知行、萩原弘一、金澤實、永田 真. 誘発喀痰を用いた喘息気道炎症病態の検討. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11月, 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表：対象症例背景

症例 No	性	年齢	ダニ感作	ペット感作	前 PC20-Mch	後 PC20-Mch
1	女	67	なし	なし	過敏性なし	4500 μ g/ml
2	男	60	なし	なし	過敏性なし	過敏性なし
3	男	71	なし	なし	154 μ g/ml	主治で気分不快
4	女	64	あり	ネコ	4375 μ g/ml	812 μ g/ml
5	女	44	あり	ネコ	過敏性なし	4750 μ g/ml
6	男	59	あり	なし	1812 μ g/ml	624 μ g/ml
7	男	30	あり	なし	過敏性なし	14000 μ g/ml
8	男	63	なし	なし	844 μ g/ml	1125 μ g/ml
9	男	53	あり	なし	2375 μ g/ml	5000 μ g/ml
10	女	30	あり	なし	2812 μ g/ml	1850 μ g/ml
11	男	34	あり	なし	624 μ g/ml	再燃(未実施)

*症例4、6、11で喘息再燃

図1：ダニアレルギー・ネコ飼育ネコアレルギー患者での気道過敏性の推移

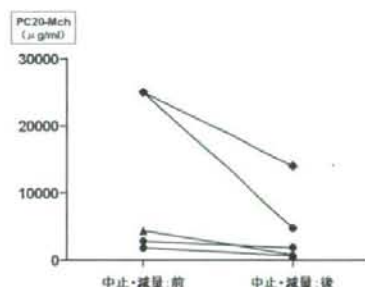
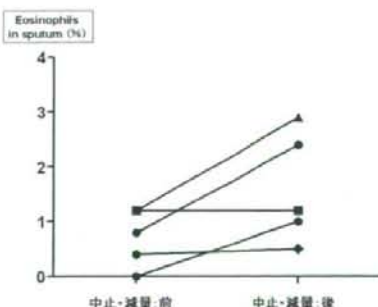


図2：ダニアレルギー・ネコ飼育ネコアレルギー患者での喀痰中好酸球割合の推移



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

成人喘息における臨床的寛解の免疫学的解析

研究分担者 森 晶夫（独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター
先端技術開発研究部長）

研究協力者 山口美也子（同センター研究員）
北村紀子（同センター研究員）
大友隆之（同センターリサーチレジデント）

研究要旨

成人喘息の臨床的寛解メカニズムについて、T細胞サイトカイン産生の観点から解析した。吸入ステロイドの効果は、気管支粘膜局所の炎症抑制のみならず、血流中 T 細胞の活性化状態にも及ぶことが明らかになった。一部の気道過敏性が消失した著効例においては、吸入ステロイド中止後も、サイトカイン産生抑制効果が持続していた。アレルギー減感作療法により、臨床的寛解が得られた症例は、免疫学的見地からは 4 グループに分類可能で、免疫学的非寛解群に加えて、「免疫学的寛解」とも呼ぶべき症例群が存在することも明らかになった。「免疫学的寛解」では、気道過敏性も著しく改善が認められていた。

A. 研究目的

適切な喘息治療が奏効し、やがて寛解の状態となることが経験されるが、吸入ステロイド薬減量や治療中止を可能とする予測因子についてはほとんど検討されていない。本研究においては、寛解を規定・予測する因子の解明を目指して、3年間薬物治療を行わず無症状を持続できた臨床的寛解群、喘息治療により気道過敏性の消失がみられた症例群について、T細胞サイトカイン産生を解析した。

B. 方法

- 喘息、アレルギー症例のサイトカイン産生解析
- 1) 当院受診中の喘息症例で、インフォームドコンセントの得られた症例より採血し、末梢血単核球 (PBMC) を得た。AIM-V 培地に懸濁後、24 well culture plate にて、抗原非特異的活性化刺激として 20 nM phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) + 1 μM ionomycin (IOM)、固相化抗 CD3 抗体 ± 抗 CD28 抗体を加え、48 時間培養した。抗原特異的活性化刺激としてダニ粗抗原等と 6 日間培養した。上清を回収後、-20°C で保存し、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、IFN-γ 濃度を、特異的サンドイッチ ELISA にて測定した。
- 2) インフォームドコンセントの得られた症例を対象に、アセチルコリン (Ach)、ヒスタミン (His) による吸入負荷試験をアレルギー学会標準法に従い実施し、

PC₂₀ Ach および PC₂₀ His を算出した。

(倫理面への配慮)

倫理面の配慮として、患者を対象とする調査、検査においては、また、ヒト由来の細胞、組織等の試料を用いる場合には、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、わが国のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守した。インフォームドコンセントを徹底するとともに、症例はコード化し、プライバシーの保護に万全を期した。実施に先立って施設内倫理委員会の承認を得たうえで、倫理規定に従って実施した。

C. 結果 および D. 考察

これまでの研究から、未治療時における IL-5 産生の亢進は、気道過敏性の有無と関連することが明らかになっている (data not shown)。有症状の喘息症例では、健常者に比して、PBMC の IL-5 産生が有意に亢進していたが、吸入ステロイドの開始後速やかに低下した (図 1)。

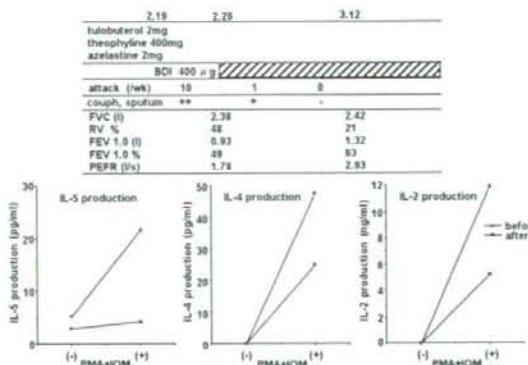
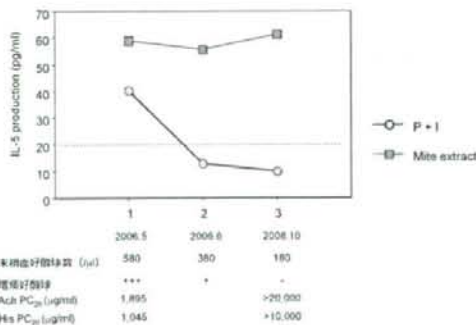


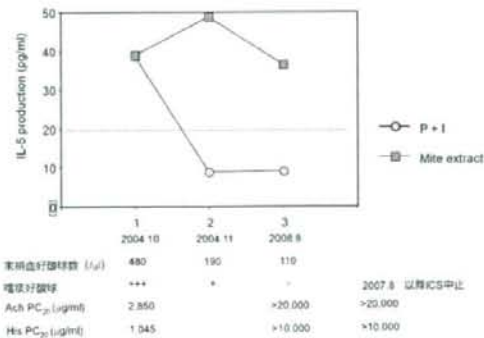
図1、吸入ステロイド治療による末梢血T細胞IL-5産生の抑制

その後、数年間の治療期間を経て、気道過敏性の消失 (PC₂₀ Ach > 20,000 γ, PC₂₀ His > 10,000 γ) の見られた症例では、吸入ステロイド使用中、使用中止後も、PMA+IOMに反応したIL-5産生の低下が持続していた(図2)。抗原特異的なIL-5産生応答は残存した。

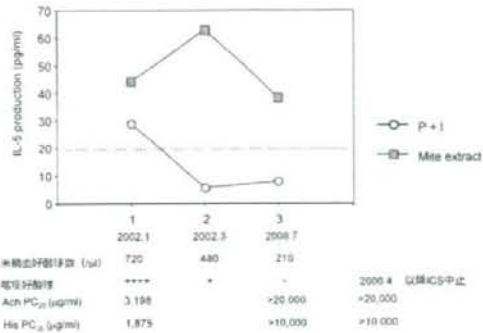
Pl. 1



Pl. 2



Pl. 3



Pl. 4

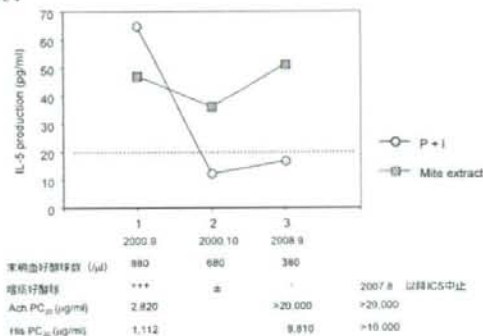


図2、吸入ステロイド投与によって気道過敏性が消失した症例でのサイトカイン産生

次に、3年以上の期間、減感作療法のみで、薬物療法を受けずに、無症状を維持している臨床的「寛解」状態のアトピー型喘息の症例を対象に、T細胞サイトカイン産生を解析したところ、3分の1の症例ではIL-5産生の持続を認めたが、3分の2の症例ではIL-5産生が低下していた(図3)。

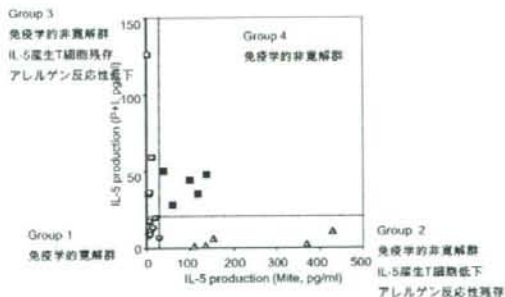


図3、成人喘息の減感作療法による臨床的寛解群は4グループに分類される

本研究において臨床的寛解は、減感作療法以外の薬物治療なしで、3年間無症状を持続しているとの条件で判定された。Group 1:抗原非特異的サイトカイン産生と抗原特異的サイトカイン産生の両者が低下した群、Group 2:抗原非特異的サイトカイン産生が低下し、ダニ抗原特異的サイトカイン産生が持続する群、Group 3:抗原非特異的サイトカイン産生が持続しているが、ダニ抗原特異的サイトカイン産生が低下した群、Group 4:サイトカイン産生は持続している群、の少なくとも4群に分けられることが明らかになった。トータル24症例中に、各々、10、5、4、5症例分布していた。気道過敏性は、1) < 2)、3) < 4)の順に充進していた。特に、Group 1では、acetylcholine PC20が10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に近く、Group 4の600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較して10倍以上改善していることを考慮すると、Group 1を免疫学的寛解群と呼ぶことが可能と考えられる。呼吸機能データにおいても、FEV₁%が平均で74.3%と、4群の中では最も良かった。

残りの3群は、免疫学的には非寛解群と位置づけられるが、Group 4は、T細胞のサイトカイン産生レベルが治療前の水準が維持されていること、FEV₁%が平均で67.6%と4群の中では最も悪かったことを考慮すると、症状のレベルでは3年間再発がみられていないものの、細胞性免疫レベルでの異常は持続しており、恐らく気道炎症も残存している可能性が考えられる。この中では、再発予備軍と位置づけられるものと考えられる。

Group 2、3については、気道過敏性はGroup 1と4の中間で、呼吸機能データはGroup 1と同等に良好であった。Group 4から、Group 2、3を経由して、Group 1(寛解)に向かう中間の病態なのか、あるいは、Group 2、3は、別個の病態なのか、興味を持たれる。他のアレルギー疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の合併などについて、詳細な解析を要する。

E. 結論

臨床的寛解は、T細胞反応性と気道過敏性の観点から論じると、免疫学的寛解群に加えて、他の要因に基づくheterogeneousな集団から構成されることが示唆される。減感作療法は、成人喘息に免疫学的寛解をもたらす、有効な治療法と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshioka M, Sagara H, Takahashi F, Harada N, Nishio K, Mori A, Ushio H, Shimizu K, Okada T, Ota M, Ito Y, Nagashima O, Atsuta R, Suzuki T, Fukuda T, Fukuchi Y, Takahashi K. Role of multidrug resistance-associated protein 1 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 296:L30-L36. 2009.
2. Kaminuma O, Kitamura F, Miyatake S, Yamaoka K, Miyoshi H, Inokuma S, Tatsumi H, Nemoto S, Kitamura N, Mori A, and Hiroi H. T-bet is responsible for distorted Th2 differentiation in human peripheral CD4⁺ T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* (in press)
3. 森 晶夫:非アトピー型喘息反応と真菌アレルギー、アレルギー・免疫;15 (9):1198-1203, 2008

2. 学会発表

1. Mori A 2008. IgE-independent asthmatic response: a possible cause of nonatopic asthma. The 1st Asthma Meeting in Tokyo. Session 2. Pathophysiology of bronchial asthma. Abstract p.11, Tokyo, Japan. 2008/5/24
2. 森 晶夫, 北村紀子, 大友隆之, 前田裕二, 谷口正実, 大友 守, 長谷川真紀, 秋山一男, 神沼修:喘息における寛解と治癒の病態. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 6月, 2008.

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・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-

研究分担者 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。過去、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確認した。残存する咳嗽には気管炎の存在が関与していること、ネブライザーでより効果的な気管炎の制御が達成できるのではないかと考察した。そこで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った。「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した。「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した。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/日を用いた。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、を評価した。両研究でネブライザー治療に変更することにより咳嗽症状の改善が得られる症例が存在した。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と思われる。吸気の気管モデルにおける粒子の沈着実験では声門直下2cmでは粒子沈着がみられるが、それ以下では気管分岐部まで沈着量は減少することが報告されている。一方、呼気での粒子沈着実験では気管の下部における沈着量の増加が証明されている。呼気にも粒子量が多い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より均等な粒子沈着が得られると考えられる。その仮説に基づいた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