

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 18～20 年度
総合研究報告書

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. 早期介入による成人気管支喘息の中期的な寛解に関する研究 -----13
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療法からの離脱に関する臨床研究 -----16
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成功予測因子としての呼気凝縮液/呼気NOの検討 -----18
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指標に関する臨床的研究 -----24
永田 真 (埼玉医科大学呼吸器内科教授)
5. 成人喘息における臨床的寛解の免疫学的解析 -----28
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)
6. 咳喘息・咳優位性喘息における検討 -----32
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

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の減量・中止基準を作ることを本研究の目的とした。喘息治療薬を中止し、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。全対象患者が1年間の経過観察終了後に、多変量解析による最終結果が得られる。

早期介入を行った成人喘息患者の中期的な（8年後の）臨床的寛解を予測する因子として、介入1年後の短期的な喘息コントロール状態と治療中止時の%末梢血好酸球が有意な因子であることが示された。呼気凝縮液（EBC）中の液性因子ではIP10およびVEGF高値、IL-1β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。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。臨床的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
上村 光弘	国立病院機構災害医療センター呼吸器科医長
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

A. 研究目的

気管支喘息の治療目標は、喘息の良好な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、喘息の基本病態が慢性的な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、適切な治療を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。しかしながら、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。気道炎症マーカーである喀痰好酸球、呼気NO濃度を指標とした治療のステップアップ・ダウンの方法について検討されているが、これらの指標は一般の病

院やクリニックでは使用できない。誰もが利用できる簡便な治療薬の減量・中止基準を作ることを目的として本研究はスタートした。

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。

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：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・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を明らかにすることを目的に多施設共同プロトコルに基づき実施する。

〔以下、この共同研究と平行して行う個別研究〕

2) 早期介入による成人気管支喘息の中期的な寛解に関する研究(小林、工藤)：成人喘息の治療として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。本研究では、早期介入後の中期的な(8年後の)予後と中期的な「喘息寛解」を予測する因子について検討する。

3) 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)：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。

4) 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)：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した。

5) 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)：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した。

6) 成人喘息における臨床的寛解の免疫学的解析(森)：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。

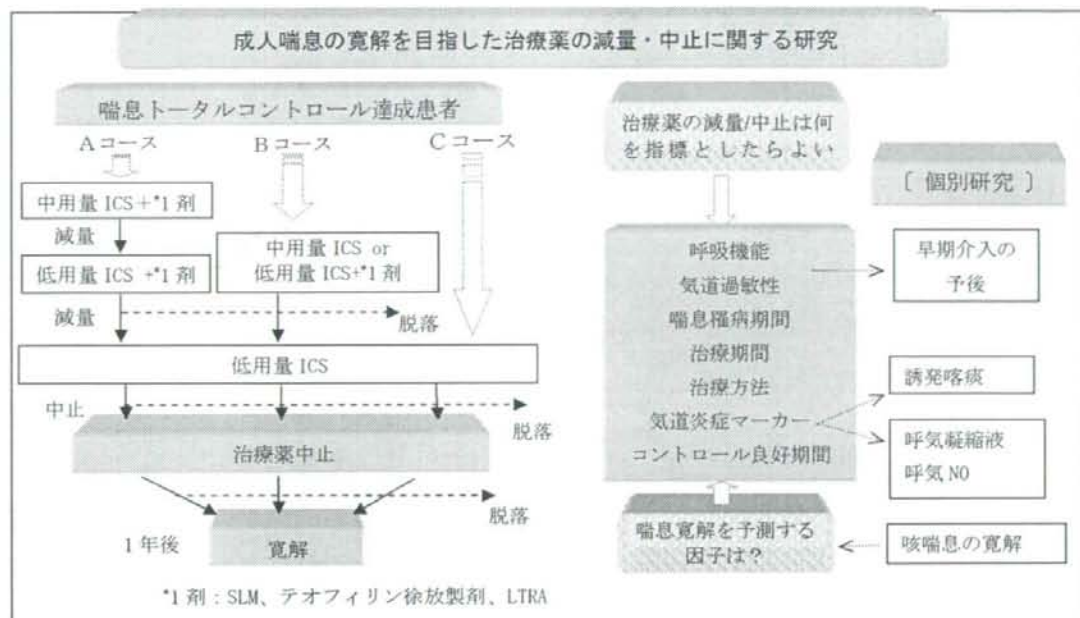
7) 咳喘息・咳優位性喘息におけるステロイドネブライザーの有用性の検討(上村)：咳症状が遷延する喘息症例を対象に、トータルコントロールの達成、その後の治療ステップダウンにおけるステロイドネブライザーの有用性について従来の吸入ステロイド薬と比較して検討する。

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。登録時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)にわけてステップダウンを行い、低用量の吸入ステロイド薬でトータル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る。



2) 早期介入による成人気管支喘息の中期的な寛解に関する研究: 対象患者は1999年に早期介入を開始した成人気管支喘息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。患者の背景因子、介入方法(経口ステロイドを使用する早期集中介入または通常の吸入ステロイドによる早期介入)、介入時の呼吸機能、ピークフロー、気道過敏性、末梢血好酸球%、および1年後の喘息の状態を基礎データとし、8年後における治療状況、喘息症状、ACTについて調査した。直近の3年間において、喘息に対して無治療で無症状の場合を臨床的「寛解」と定義し、寛解率を求めた。さらに、背景となる基礎データの中で喘息の「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。

3) 慢性成人喘息の薬物療法からの離脱に関する臨床研究: 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、FEV₁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、薬物療法の離脱が可能かどうか検討した。対象患者の同意を得てから治療薬の投与を中止して1年間経過を観察する。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。

(倫理面への配慮) 薬物療法の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。倫理委員会の審査により研究計画の承認を得る。

4) 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: 平成18年度は、気管支喘息患者から呼気凝縮液(EBC)を採取し、10倍濃縮後にLuminexシステムで27種のサイトカイン・ケモカインが測定可能かどうか基礎的な検討を行った。平成19年度は、呼気NO濃度(FeNO)、EBC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した。重症度は、Step 4と非Step 4に分類して比較し、Mann-WhitneyのU検定で有意差を検討した。最終年度は、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。

(倫理面への配慮) 倫理委員会の審査により研究計画の承認を得た。外来通院中の喘息患者から文書にて同意を得た後にFeNO測定、EBC収集を行った。

5) 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: まず、気道炎症病態の把握を目的に、

重症持続型喘息、軽症持続型喘息と健常人を対象として、高張性食塩水を吸入させて喀痰を採取した。得られた誘発喀痰中の細胞成分の検索と一部ではサイトカイン・ケモカイン濃度の測定を行い、気道炎症病態を検討した。続いて、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。

(倫理面への配慮) 倫理委員会の審査により研究計画の承認を得た。外来通院中の喘息患者から文書にて同意を得た後に誘発喀痰検査を行った。

6) 成人喘息における臨床的寛解の免疫学的解析: 外来受診中の喘息症例から末梢血単核球を採取し、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。

(倫理面への配慮) ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、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、プライバシーの保護に万全を期した。実施に先立って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。

7) 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用性の検討: CVA/CPA は咳嗽が主体の喘息であり、その基本的病態は気管炎であると考えられる。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。

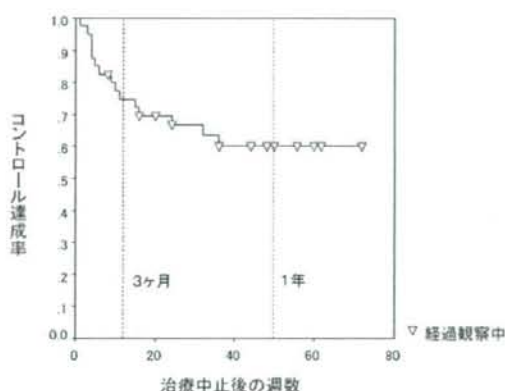
(倫理面への配慮) 対象となった個人には、治療の医学的根拠およびブデソニドによるネブライザー療法は日本では小児のみ保険医療適応であること、また海外では成人喘息にも認められている国が存在すること、研究への参加は自由意志であることを文書により十分説明のうえ、文書による同意を得た。

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: 初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。2年目は登録症例数が25例と少なかったため、他の3施設に研究へ参加していただいた。3年目の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。

2) 早期介入による成人気管支喘息の中期的な寛解に関する研究: 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、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。

ロジスティック回帰分析(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(OR=0.45、95%CI: 0.25-0.81、 $p < 0.01$)と治療中止時

の%末梢血好酸球(OR=0.52、0.32-0.84、 $p < 0.01$)が、介入から8年後における寛解を予測する上で有意な因子として検出された。

3) 慢性成人喘息において継続的な長期薬物療法からの離脱は可能か?: 現在のエンリー症例は、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 ± 14.4 歳、発症年齢は 50.4 ± 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 $+4.1$ ml/年であった。

4) 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: 呼気凝縮液中のサイトカイン・ケモカイン・増殖因子に関しては、喘息患者48例中、GM-CSFは13例、Eotaxinは13例、VEGFは11例で検出可能であった。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。GM-CSF、Eotaxinに関しても同様の傾向を認めたが有意差はなかった。Step4症例におけるFeNOは、IL-1ra、IL-1 β とともに非Step4症例に比べて高値傾向を示したが、VEGFはStep4で有意に低値であった。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は増加傾向を示し、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。

5) 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: 健康人と比較して、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、健康人と喘息患者での差が認められなかったが、重症持続型喘息では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。喀痰中CXCケモカインについて検討した結果、ENA-78とGRO- α については、その喀痰中濃度は健康人、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、健康人ならびに軽症喘息患者群のそれと比較して有

意に増加していた。また、喀痰中好中球比率は、TNF- α 濃度と正の相関を示した。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。この機序と関連した基礎的研究として、好中球・好酸球組織集積の連関性についての検討も行った。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。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。

6) 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、無症状を維持している臨床的「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。

7) 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: 本研究に先立ち、以下の2つの研究を行った。

《咳喘息・咳優位性喘息に対する頸部経皮ステロイド療法 of 検討》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、持続していたのどもとの搔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》頸部気管に音叉で振動を与えることにより咳嗽を誘発しえると考えた。また他の頸部気管への機械的刺激として気管圧迫(気管を体表より指で圧迫)、気管伸展(頰を後屈することで気管を長軸に伸展)も同時に検討した。咳嗽を有する252人が対象となった。いずれの検査も約30%で咳嗽が誘発され、局所の搔痒感の出現・増悪も含めると約50%で誘発された。誘発症状は治療が入り、症状が改善するとともにみられなくなった。同現象は気管そのものを刺激しており、炎症により過敏になった咳受容体が関与していると考えられ、気管炎の存在を支持するものと考えられる。

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、気道全体から見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なくてはならないのか、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

発咳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) 早期介入による成人気管支喘息の中期的な寛解に関する研究：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。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ため、寛解の得られる率が高くなったと考えられる。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。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マーカー（喀痰好酸球、呼気 NO 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。

3) 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、長期の予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。

4) 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：初年度には、EBC 中の液性因子の解析方法として、フリーズドライによる10倍濃縮液を Luminex システムで測定する方法論を確立した。次年度には、呼気中 NO 濃度はコントロール状態との関連はなかったが、トータルコントロール症例の特徴として、EBC 中の IP10 および VEGF 高値、IL-1 β 低値が特徴として示唆され、薬剤減量予測因子の候補として抽出された。最終年度では、これらの基礎検討をふまえて、実際の減量成功予測における有用性を検討した。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。

5) 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：喘息患者では、健常者と比較して気

道に好酸球性炎症が存在していること、さらに重症例では好中球性炎症も存在することが再確認された。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。なお、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、CXCケモカインのうちENA-78とGRO- α ではなく、唯一重症喘息患者群で健常群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たIL-8が重要な役割を果たしているものと推測された。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も確認され、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。また、重症喘息ではステロイド投与にも関わらず、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あると考えられた。

6) 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年間無症状を継続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あると考えられる。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。

7) 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 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。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。導入前に気管圧迫、気管伸展、音叉振動による誘発咳嗽の出現およびのどもとの掻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では、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) 早期介入を行った成人喘息患者の中期的な(8年後の)臨床的寛解を予測する因子として、介入1年後の短期的な喘息コントロール状態と治療中止時の%末梢血好酸球が有意な因子であることが示された。
- 3) 呼気凝縮液(EBC)中の液性因子についてLuminexシステムを用いて測定する系を確立し、IP10およびVEGF高値、IL-1 β 低値がコントロール良好症例のEBCの特徴であることを明らかにした。ICS中止成功の予測因子として、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。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。
- 4) 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。

5) 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。

6) 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 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 Suppl 1:28-34. 2006.
- ② Suzukawa M, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Yoshimura-Uchiyama C, Yamada H, Kawasaki H, Ohta K, Matsushima K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Trans-basement membrane migration of human basophils: role of matrix metalloproteinase-9. *Int Immunol*. 18(11):1575-83. 2006.
- ③ Tashimo H, Yamashita N, Ishida H, Nagase H, Adachi T, Nakano J, Yamamura K, Yano T, Yoshihara H, Ohta K. Effect of Procaterol, a beta(2) Selective Adrenergic Receptor Agonist, on Airway Inflammation and Hyperresponsiveness. *Allergol Int*. 56(3):241-7. 2007.
- ④ 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.
- ⑤ 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.
- ⑥ 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*;34:760-5. 2006.
- ⑦ 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 (suppl 1): 38-43. 2007.
- ⑧ 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.
- ⑨ 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):22-7, 2008.
- ⑩ 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.
- ⑪ 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)
- ⑫ 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.
- ⑬ 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.
- ⑭ 永田 真: CS と他剤併用療法の問題点: LTRA.

気管支喘息のよりよい治療のために

—Pharmacokinetics, Pharmacodynamics からみた喘息治療の再考. 中島重徳, 小林節雄, 宮本昭正編集, ライフサイエンス出版, 東京, pp 111-117, 2007.

- ⑬ 永田 真: 気管支喘息. アレルギー疾患は治せる. 週刊朝日編集, 朝日新聞社, 東京, pp117-122, 2007.
- ⑭ 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ギー免疫療法の効果. 日本職業・環境アレルギー学会雑誌 14: 46-51, 2007.
- ⑮ 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.
- ⑯ 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.
- ⑰ 粒来崇博, 釣水澤尚美, 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.
- ⑱ 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 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 Respirology, Kyoto, 2006.
- ⑥ 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.
- ⑦ 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.
- ⑧ 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.
- ⑨ 小林信之, 竹田雄一郎, 有岡宏子, 放生雅章, 吉澤篤人, 杉山温人, 工藤宏一郎. 気管支喘息—長期管理 早期集中介入 8 年後における喘息のコントロール状態. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11 月, 2007.
- ⑩ 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.
- ⑪ 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.
- ⑫ 上村光弘, 毛利篤人, 濱元陽一郎, 飯倉元保. 音叉を使用した咳嗽誘発試験の試み. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 横浜, 11 月,

2007.

- ⑬ 上村光弘、毛利篤人、高山和生、水谷友紀、濱元陽一郎、飯倉元保、降旗兼行. 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 47 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 5 月, 2008.
- ⑭ 長瀬洋之, 大田 健: 気管支喘息のモニタリングをめぐって. 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.
- ⑮ 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.
- ⑯ 小島康弘, 長瀬洋之, 原 麻恵, 矢野智湖, 鈴川真穂, 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.
- ⑰ 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.
- ⑱ 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.
- ⑲ 森 晶夫, 北村紀子, 大友隆之, 前田裕二, 谷口正実, 大友 守, 長谷川眞紀, 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.
- ⑳ 森 晶夫, 梶山雄一郎, 前田裕二, 谷口正実, 大友 守, 長谷川眞紀, 秋山一男, 神沼修: T 細胞サイトカイン産生制御と気道好酸球浸潤、過敏性の関連. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11 月, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

早期介入による成人気管支喘息の中期的な寛解に関する研究

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年間に於いて無治療、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(%)、呼気NO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度はほぼ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年間において、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)
%FEV _{1.0}	92 (46-121)	96 (49-124)
%PEF min	71 (32-102)	93 (56-112)
Loge PC ₂₀	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年間において無治療、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

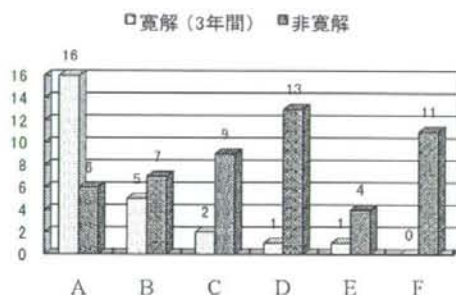
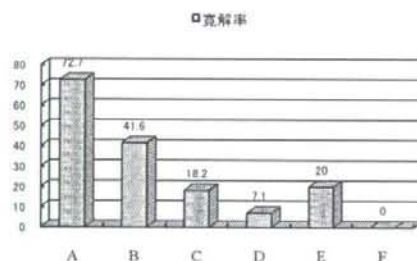


図2 8年後の喘息寛解率



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)。

表3 臨床的寛解（3年間）に関与する背景因子（Logistic Regression Analysis）

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			
%PEF（治療前）	58	1.01	0.99-1.03	0.656			
%PEF（治療後）	57	1.03	0.99-1.08	0.153			

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

小林信之、竹田雄一郎、有岡宏子ほか：早期集中介入8年後における喘息のコントロール状態。第57回日本アレルギー学会秋季学術大会，東京，11月，2007。

G. 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に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予測の解析を行う。

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

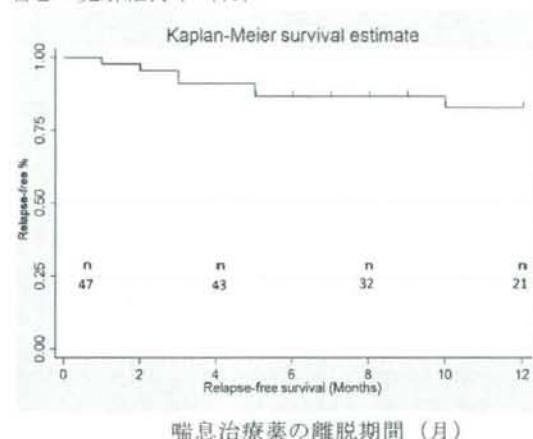
本テーマを臨床研究とするには、妥当性と完全性が確保されなければならない。その意味では研究方法で規定した対象者の限定には妥当性があると思われる。また結果如何によるが、現在の標準的治療法の妥当性と利点について、新しい視点が得られるかもしれない。すなわち、喘息をコントロールすることは、その先の目標は何かを明示できるかもしれない。本研究を今後の喘息治療の一つの指針にするには、いくつかの解析法を考慮すると、総症例数は60~80が望まれる。更に1年間の経過観察後、予測式をたてるのが妥当であると思われる。この様な試みは、国内外において、報告は現在のところ

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 (%)



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

- 1) 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.
- 2) 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.

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

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准教授
	足立哲也	帝京大学医学部内科学講座講師
	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

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、近年では、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、そのコントロールは格段に進歩した。しかしながら、喘息が完全にコントロールされているにもかかわらず、過量のICS治療が継続されているケースも少なくない。潜在的な副作用のリスクに加え、喘息の有病率が増加の一途を辿る中、医療費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。諸指標の中でも、本分担研究では、気道炎症マーカーとして注目されてきた、呼気凝縮液 (Exhaled Breath Condensate: EBC) および、呼気中 NO 濃度 (FeNO) に注目して検討した。

平成 18 年度は、基礎研究として、喘息患者から EBC を収集し、Luminex システムを用いていかなる液性因子が測定可能かを検討し、VEGF を含む複数の分子が評価可能であることが判明した。平成 19 年度には、FeNO、EBC 中の液性因子を喘息重症度別に測定し、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、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。それらの結果をもとに、最終年度の平成 20 年度には、FeNO、EBC 中液性因子が ICS 減量・中止成功の予測因子となりうるかどうかを臨床的に検討した。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が、VEGF については、低値であった 2 例は ICS 中止後に増悪した。一方 FeNO については、ICS 中止時および、中止後 2 週の値を検討し、中止時と 2 週間後のうち高値である方の FeNO 値を採用した場合、増悪群を Cut off 50 ppb で鑑別可能であることが明らかとなった。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は、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。

総括として、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。今後も実際の診療へ応用するために、症例を増やして検討し、できるだけ簡便な診療モデルを構築していきたいと考えている。

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 (ICS) を中心とする抗炎症治療の普及により、その病状コントロールは格段に進歩した。しかしながら、ICS の質・力価が向上した反面、その強力な効果により喘息が完全にコントロールされているにもかかわらず、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。諸指標の中でも、本分担研究では、気道炎症マーカーとして有望とされてきた、呼気凝縮液 (Exhaled Breath Condensate: EBC) および、呼気中 NO 濃度 (FeNO) に注目して検討した。平成 18

