

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

アレルギーのテーラーメイド治療管理 ガイドラインの確立と実用化

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 近藤直実

平成 21 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化 近藤直実	1
II. 分担研究報告	
1. アレルギーの遺伝要因・環境要因の質と量の評価法の確立とテーラーメイド 治療管理ガイドラインの確立、および総括 (研究分担者 近藤直実)	5
2. 成人喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬と吸入ステロイド薬の治療反 応性と中止可能予知因子の解明 (研究分担者 秋山一男)	9
3. 吸入ステロイド反応性予測因子の Retrospective な検討 (研究分担者 大田 健)	13
4. 小児気管支喘息における吸入ステロイド薬の治療反応性に及ぼす生体因子・ 環境因子の解析および環境要因の質と量の診断法確立に関する研究 (研究分担者 赤澤 晃)	17
5. 気管支拡張薬の代謝、効果、および副作用に関する遺伝学的研究 (研究分担者 山口悦郎)	21
6. アレルギー疾患における薬物の反応性とテーラーメイド治療ガイドラインに ついての検討 (研究分担者 森川昭廣)	23
7. 小児気管支喘息における末梢気道の閉塞を示す患者に関する研究 (研究分担者 海老澤元宏)	27
8. 小児アレルギー疾患の予後予測因子に関する研究 (研究分担者 藤澤隆夫)	31
9. 小児期発症気管支喘息の予後に関連する因子に関する研究 (研究分担者 河野陽一)	37
10. 遺伝子情報の網羅的解析、および小児喘息におけるロイコトリエン受容体拮 抗薬の治療反応性予測遺伝子因子とテーラーメイド治療開発 (研究分担者 松井永子)	41
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
IV. 研究成果の刊行物・別刷	49

I. 総括研究報告書

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）
総括研究報告書

アレルギーのテラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化

主任研究者 近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

研究要旨

近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の増加が大きな社会問題になっている。従ってこれらに対する適確な対策の確立が急務である。そこで、本研究の目的は、アレルギー専門医はもちろんのこと一般医家、実地医家において十分実用化可能で社会貢献できる「アレルギーのテラーメイド治療管理ガイドライン（主に気管支喘息、食物アレルギー）」を確立し発行することである。

○今年度の本研究から、画期的成果が幾つか得られた。

- (1) アレルギーの病因・病態解析をもとにして、さらに遺伝子相互作用と遺伝子・環境相互作用の検討も含めて新たにアレルギー（アトピー）の遺伝子学的分類が確立され、さらに個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断キットが確立できた。
- (2) 画期的成果が幾つも得られ、特に既存の薬剤の適格な使用方法（中止時期決定因子の解明を含む）が明らかにされてきたので、その病因・病態に合致したテラーメイド治療管理法の基礎が確立できた。
- (3) テラーメイド治療管理の目標である QOL の向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使用し易い簡易版を十分な統計的な検討を行った上で完成した。
- (4) 近い将来、適確な診断・治療法の確立により医療効果が上昇し、患者の治癒軽快率の向上、QOL の向上、医療費の節減にもとづいて社会問題の解決が図れる。
- (5) テラーメイド治療のための創薬がタンパク解析により可能であることが示された。

○本研究の成果をもとにして、以下の点を中心に今後、次の研究を推進する。

- (1) アレルギーのさらなる病因・病態の解析を基盤に、新たな病因の発見と、網羅的かつより系統的な診断・治療予防範囲の拡大と確立をさらに進める。
- (2) アレルギー専門医はもちろんのこと一般医家、実地医家において十分実用可能で社会貢献できる「アレルギーのテラーメイド治療管理ガイドライン（主に気管支喘息、食物アレルギー）」を確立し発行する。

分担研究者

秋山一男	(独) 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター センター長
大田 健	帝京大学医学部内科学講座 教授
赤澤 晃	国立成育医療センター総合診療部 小児期診療科 医長
山口悦郎	愛知医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科 教授
松井永子	岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
森川昭廣	社会福祉法人希望の家附属 北関東アレルギー研究所 所長
海老澤元宏	(独) 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部 部長
藤澤隆夫	(独) 国立病院機構三重病院 臨床研究部 部長
河野陽一	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 教授

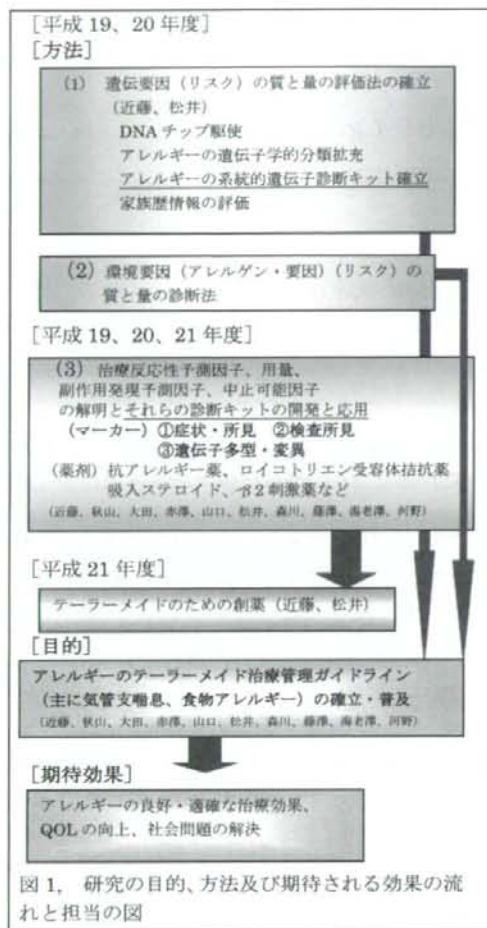
A. 研究目的

近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の増加が大きな社会問題になっている。従ってこれらに対する適確な対策の確立が急務である。そこで、本研究の目的は、アレルギー専門医はもちろんのこと一般医家、実地医家において十分実用化可能で社会貢献できる「アレルギーのテラーメイド治療管理ガイドライン（主に気管支喘息、食物アレルギー）」を確立し発行することである。

B. 研究方法

研究の流れを図1に示した。

(1) 遺伝要因（リスク）の質と量の評価法の確立を行った。新規遺伝子多型とアレルギー治療薬反応性の検討、アレルギーの遺伝子学的分類の拡充およびアレルギーの系統的遺伝子診断キットの確立を行った。



(2) 治療反応性予測因子、用量、副作用発現予測因子、中止可能因子の解明を行った。つまり、個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断の情報および各種発症予測および経過予測のデータをもとにして、その病因・病態に合致したテラーメイド治療法を確立するため、既存の薬剤の適確な使用方法について検討を進めた。具体的には、主に個々の気管支喘息患者の発症、病因、病態、成立機序の個々の部位に対するアレルギー治療薬および経過に関するテラーメイド治療法の確立のための EBM を検討した。さらに食物アレルギーについても検討した。

(3) QOL 評価のための、日常診療で使用しやすい QOL 調査票簡易改訂版を作成した。

(4) 次いで詳細な遺伝子情報をもとに、今後、どのような薬剤を開発すれば、医療効果が上昇し、患者の治療軽快率の向上、さらには QOL

の向上が図れるかについて検討し、蛋白構造レベルでの創薬をすすめた。

(倫理面への配慮)

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し十分な理解 (インフォームドコンセント) を得た上で採血・採尿が行なわれた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

C. 研究結果

(1) 遺伝要因 (リスク) の質と量の評価法の確立のためのアレルギーの遺伝子学的分類が拡充され、さらにアレルギーの系統的遺伝子診断キットが確立した (松井、近藤)。この中で TGF-β プロモーター領域がリスク因子の一つとして明らかになった。さらに、新規遺伝子多型との関連を検討する目的で、薬剤反応性と関連している多型の検討をおこなった。

(2) 治療反応性予測因子、用量、副作用発現予測因子、中止可能因子等の解明を行った。

① Th2 サイトカイン抑制薬であるトシル酸スプラタスト投与により、症状の軽快が得られた症例では、IFN-γ 産生量は、投与前には低く、投与後に明らかに増加していた。さらに、症状の改善と遺伝子多型について検討したところ、IL-13 遺伝子多型に加えて LTC4S 遺伝子多型が症状改善度と関連することが明らかになった。以上の結果の再現性を確かめるため、新たに全国的に Th2 サイトカイン抑制薬の効果と遺伝子多型についての検討を進行中である (近藤、松井)。

② ロイコトリエン受容体拮抗薬により効果のみられた症例では、尿中 LTE4 が高値であり、好酸球上の CysLT1 受容体発現が低下している症例が多いことが明らかになった。さらに、ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果と遺伝子多型との関連について、LTC4SA-444C 多型がリストアップされた。以上の結果の再現性を確かめるために、新たな調査を進行中である (近藤)。

③ 成人喘息患者で ICS 治療後、臨床症状が消失し 30 ヶ月以上臨床症状の悪化を認めない症例 (寛解群) と中止後臨床症状が悪化した症例 (非寛解群) を対象とし、アレルギーの系統的遺伝子解析を行った。その結果、IL-12B C3757T の SNP は 2 群間で有意差を認め、

寛解群で CC genotype が多かった ($p < 0.01$) (秋山)。さらに寛解群は健常コントロールと比較して CC genotype が多かった ($p = 0.02$)。血清 IL-12 濃度は CC genotype が TT, CT genotype と比較して有意に低値であり ($p < 0.01$)、さらに寛解群が非寛解群と比較して有意に低値であった ($p = 0.02$)。血清 IL-4 濃度および血清 IL-4/IL-12 濃度は IL-12B C3757T の SNP 別で有意差を認めないが、ともに寛解群と比較して非寛解群で有意に高値であった ($p < 0.01$) (秋山)。

④ ICS 治療反応良好群では、末梢血好酸球比率、血清総 IgE 値が高く、ベースラインの 1 秒量が低値、気道過敏性が亢進しており、気道可逆性が高かった (大田)。

⑤ 気道過敏性がある程度改善していれば ICS を中止しても 2 年後で 55% は、ほぼ寛解状態を維持していた (赤澤)。

⑥ 小児気管支喘息患児において %V50 の低下など末梢気道の狭窄病変を有する児について、吸入ステロイドの種類 (FP-DPI の粒子径 3.3mm、HFA-BDP の粒子径 1.1mm) による反応性の違いの検討を行った。%V50 の変化は 6 ヶ月までで比較すると有意差は認めないが、FP 投与期間より BDP 投与期間の方が改善傾向にある。しかし 12 ヶ月終了した例数の中では FP 投与期間の方が改善傾向にあった (海老澤)。

⑦ 主用な代謝酵素である UGT1A1 の一つの SNP は、プロカテロール濃度上昇とその持続の指標である AUC と強い相関を示した。またその他の UGT1A1 の SNP も血圧や手指震顫などの生理的指標と相関し、本酵素がプロカテロールの代謝および作用の遺伝的個体差の主体である可能性が示された (山口)。

⑧ 小児気管支喘息の予後に関連するいくつかの因子が明らかにされた (河野)。

⑨ テーラーメイド治療のために、呼気 NO や呼気凝縮度中のサイトカインの測定が重要である可能性を指摘した (森川)。

⑩ 食物アレルギー (鶏卵アレルギー) について、その予後を予測する因子の解明を行った。その結果、鶏卵アレルギー患者でオボムコイド・ドメイン 3 分子 (OM-DM3) による好塩基球 CD203c 発現による反応で 1 年後の予後が予測できることが明らかになった (藤澤)。

(3) テーラーメイド治療管理の目標である QOL の向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使用し易い簡易版を十分な統計的な検討を行った上で完成した。これを「小

児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008 (Gifu)」として完成した。さらに上記の (2) において使用している (松井、近藤)。

(4) テーラーメイド治療管理のための創薬としてタンパク立体構造を分析して創薬に向けての研究を進めた。標的に Toll-like 受容体 (TLR) や IL-18 の細胞内情報伝達系の下流の MyD88 分子と結合する低分子で、その後の伝達系の抑制等にかかわることを明らかにした (近藤)。

D. 考 察

本研究から、画期的成果が幾つか得られた。

(1) アレルギーの病因・病態解析をもとにして、さらに遺伝子相互作用と遺伝子・環境相互作用の検討も含めて新たにアレルギー (アトピー) の遺伝子学的分類が確立され、さらに個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断キットが確立できた。

(2) 画期的成果が幾つも得られ、特に既存の薬剤の適確な使用方法 (中止時期決定因子の解明を含む) が明らかにされてきたので、その病因・病態に合致したテーラーメイド治療管理法の基礎が確立できた。

(3) テーラーメイド治療管理の目標である QOL の向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使用し易い簡易版を十分な統計的な検討を行った上で完成した。

(4) 近い将来、適確な診断・治療法の確立により医療効果が上昇し、患者の治癒軽快率の向上、QOL の向上、医療費の節減にもついで社会問題の解決が図れる。

(5) テーラーメイド治療のための創薬がタンパク解析により可能であることが示された。

E. 結 論

本研究の成果をもとにして、以下の点を中心に今後、次の研究を推進する。

(1) アレルギーのさらなる病因・病態の解析を基盤に、新たな病因の発見と、網羅的かつより系統的な診断・治療予防範囲の拡大と確立をさらに進める。

(2) 本研究を通してアレルギーの既存外の新たな創薬の必要性和開拓がなされ、テーラーメイド治療法の開発をさらに拡大充実させる。

(3) アレルギー専門医はもちろんのこと一般

医家、実地医家において十分実用可能で社会貢献できる「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドライン（主に気管支喘息、食物アレルギー）」を確立し発行する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

分担研究報告書 参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

分担研究報告書 参照

II. 分担研究報告

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

アレルギーのテラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化

分担課題名：アレルギーの遺伝要因・環境要因の質と量の評価法の確立と
テラーメイド治療管理ガイドラインの確立、および総括

分担研究者 近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

研究要旨

アレルギー疾患は、遺伝的要因と、環境要因が相互に影響しあって発症すると考えられている。本研究の目的は、これらの要因をふまえて、アレルギー疾患のテラーメイド治療管理ガイドラインを確立し、実用化をはかることである。平成 20 年度は、抗喘息薬の効果と遺伝子型との関連について主に検討を進めた。更に、テラーメイド治療管理の目標である QOL の向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使用し易い簡易版を十分な統計的な検討を行った上で完成した。また、テラーメイド治療管理のための創薬としてタンパク立体構造を分析して創薬に向けての研究を進めた。標的に Toll-like 受容体 (TLR) や IL-18 の細胞内情報伝達系の下流の MyD88 分子と結合する低分子を検討した。

研究協力者

加藤善一郎	岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
大西秀典	岐阜大学医学部附属病院 助教
木村 豪	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学
徳見哲司	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

A. 研究目的

アレルギー疾患は、遺伝的要因と、環境要因が相互に影響しあって発症すると考えられている。本研究の目的は、これらの要因をふまえて、アレルギー疾患のテラーメイド治療管理ガイドラインを確立し、実用化をはかることである。

B. 研究方法

(1) アレルギーの病因遺伝子群の系統的、多角的な解明に基づいて、アレルギーの系統的遺伝子診断キットをインベダーアッセイ法を用いて開発した。

(2) 系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断の情報および発症予測データベースをもとにして、その病因・病態に合致したテラーメイド治療法を確立するため、Th2 サイトカイン抑制薬投与前後およびロイコトリエン受容体拮抗薬投与前後の症状改善度、QOL 票の記載による QOL の改善、遺伝子多型の関連について検討した。

(3) QOL 評価のための日常で作用し易い QOL 調査票簡易改訂版を作成した。

(4) プロテオミクスを用いて創薬について検

討した。

(倫理面への配慮)

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し十分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で採血が行なわれた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

C. 研究結果

(1) Th2 サイトカイン抑制薬投与により、症状の軽快が得られた症例では、IFN- γ 産生量が投与後に増加していた。遺伝子多型との検討では、LTC4S 遺伝子、IL-13 遺伝子多型が症状改善と関連していることが明らかになった。以上の結果の再現性を確かめるため、新たに全国的に Th2 サイトカイン抑制薬の効果と遺伝子多型についての検討を進行中である。

(2) ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果と遺伝子多型との関連について、LTC4SA-444C 多型がリストアップされた。以上の結果の再現性を確かめるために、新たな調査を進行中である。

(3) テラーメイド治療管理の目標である QOL の向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使用し易い簡易版を十分な統計的な検討を行った上で完成した。これを「小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査

票簡易改訂版 2008 (Gifu)」として完成した (図 1)。さらに上記の (1) (2) において使用している。

Table 9 Quality of life questionnaire for asthmatic children and their parents or caregivers ver. 2008 (Gifu)

小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票 票簡易改訂版 2008 (Gifu)

氏名 () () 性別 (男、女)

生年月日 平成 年 月 日 記入日 平成 年 月 日

記入者 (母親、父親、祖母、祖父、その他) ()

記入者が患者さんと接触する日あたりの時間 () 時間

過去 1 週間の喘息発作 (あり、なし)

過去 1 週間のできごと (例) ご不幸、死別、手術など (あり、なし)

この調査票はいつがでしたか? 各質問にもれなくお答えください。

問 1 (1) 子供の喘息のため、家庭予定以外に増えた回数は何回ですか?

全然ない 1日未満 2日未満 3日未満 4日以上未満

問 2 (2) 子供の喘息や喘息の重症化 (例) スパーマノック、ザパット、寛解、寝かぬ時期、存たけ飲み物) によってせきが出たことがありますか?

全然ない 少し ときどき かなり いつも

問 3 (3) 子供の発作の経過 (例) 入退院回数、入院回数) によってせきが出たことがありますか?

全然ない 少し ときどき かなり いつも

問 4 (4) 子供の喘息に対して保護者の緊張感 (例) 気取り、苛み等) はどの程度でしたか?

全くない 少し まあまあ かなり いらい

問 5 (5) 子供の喘息に対して保護者が心の負担 (例) もどかしさ、いらぬ、委縮感) を感じるときほどの程度でしたか?

全然ない 少し ときどき かなり いつも

問 6 (12) 子供の健康良、明るく、生活を楽しくしていると感じましたか?

はい 多少 まあまあ 少し 全くない

問 7 (13) 保護者は子供の発作の発生発作または発作の重症化に對し、改善、改善に努めましたか?

はい かなり まあまあ 少し 全くない

保護者の方は、次の項目にもお答え下さい。

問 8 (15) 子供がしゃべりやすかったり、ぐずったり機嫌の悪かった日は?

全然ない 1日未満 2日未満 3日未満 4日以上未満

保護者の方は、次の項目にもお答え下さい。

問 9 (16) 科外で受診と受診回数とこの期間の程度はどの程度でしたか?

制限されず 少し制限 中等度制限 強く制限 完全に制限

問 10 (20) 子供はスポーツ活動 (例) 水泳、野球、サッカー、ドッジボール、マラソン) などの活動に制限された程度はどの程度でしたか?

制限されず 少し制限 中等度制限 強く制限 完全に制限

問 11 (21) 子供が学校、幼稚園を報知のために (遅刻、早退、休んだ) 回数はいくらですか?

全然ない 1日未満 2日未満 3日未満 4日以上未満

ありがとうございました。発行 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

調査票のコードは00000

Copyright (c) 2008 Naoki Kondo. All Rights Reserved

図 1 小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008 (Gifu)

(4) テーラーメイド治療管理のための創薬としてタンパク立体構造を分析して創薬に向けての研究を進めた。標的に Toll-like 受容体 (TLR) や IL-18 の細胞内情報伝達系の下流の MyD88 分子と結合する低分子で、その後の伝達系の抑制等にかかわることを明らかにした (図 2)。

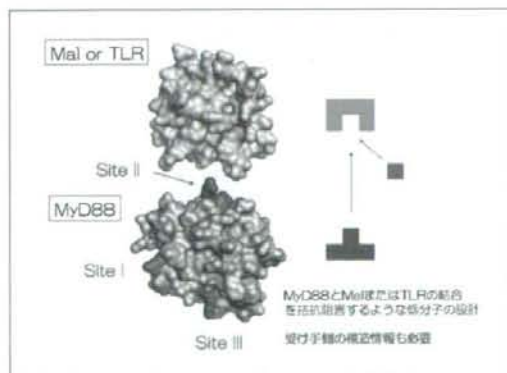


図 2 TLR や IL-18 下流の MyD88 分子と結合する低分子の図

D. 考察および E. 結論

アレルギー疾患の病因、病態のデータベースをもとに、既存の薬剤を選択していくことは、患者の QOL の向上のみならず、医療経済学的にも非常に重要であると思われる。さらには、このことが、今後どのような分子に注目して創薬を目指せばよいかについて貴重な情報を与えるものとする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Taneichi H, Kanegane H, Sira MM, Futatani T, Agematsu K, Sako M, Kaneko H, Kondo N, Kaisho T, Miyawaki T. Toll-like receptor signaling is impaired in dendritic cells from patients with X-linked agammaglobulinemia. *Clinical Immunology*. 126 : 148-154 (2008).
2. Ozeki M, Funato M, Kanda K, Ito M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Clinical Improvement of Diffuse Lymphangiomatosis with Pegylated Interferon ALFA-2B Therapy. *Pediatric Hematology and Oncology*. 24 : 513-524 (2008).
3. Bai CY, Matsui E, Ohnishi H, Kimata K, Kasahara K, Kaneko H, Kato Z, Fukao T, Kondo N. A Novel Polymorphism in the 5-lipoxygenase Gene Associated with Bronchial Asthma in Japanese Children. *International Journal of Molecular Medicine*. 21 : 139-144 (2008).
4. Jin R, Kaneko H, Suzuki H, Arai T, Teramoto T, Fukao T, Kondo N. Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation with primary antibody deficiency. *International Journal of Molecular Medicine*. 21 : 233-238 (2008).

5. Kondo M, Fukao T, Omoya K, Kawamoto N, Aoki M, Teramoto T, Kaneko H, Kondo N. Protein-losing enteropathy associated with egg allergy in a 5-month-old boy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 18 : 63-66 (2008).
6. Suzuki H, Kaneko H, Jin R, Kawamoto N, Asano T, Matsui E, Kasahara K, Fukao T, Kondo N. Induction of $\alpha 1$ and $\alpha 2$ gene expression in selective immunoglobulin A deficiency. *Molecular Medicine Reports.* 1 : 395-399 (2008).
7. Funato M, Kaneko H, Ozeki M, Kanda K, Fukao T, Kondo N. Anaphylactoid transfusion reactions associated with a positively charged white-cell reduction filter : A case report. *Transfus Apher Sci.* 38 : 199-201 (2008).
8. Kato Z, Stern JN, Nakamura HK, Kuwata K, Kondo N, Strominger JL. Positioning of autoimmune TCR-Ob. 2F3 and TCR-Ob. 3D1 on the MBP85-99/HLA-DR2 complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105 : 15523-8 (2008).
9. Kawamoto M, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Kasahara K, Kondo N. IL-10 plays an important role as immune-modulator in the pathogenesis of atopic diseases. *Molecular Medicine Reports.* 1 : 837-842 (2008).
10. Arai T, Kaneko H, Ohnishi H, Matsui E, Fukao T, Kawamoto N, Kasahara K, Kondo N. Hypothermia Augments NF-kappaB Activity and the Production of IL-12 and IFN-gamma. *Allergology Int.* 57 : 331- 338 (2008).
11. Kimura T, Kato Z, Ohnishi H, Tochio H, Shirakawa M, Kondo N. Expression, purification and structural analysis of human IL-18 binding protein : a potent therapeutic molecule for allergy. *Allergol Int.* 57 : 367-376 (2008).
12. Kondo M, Kaneko H, Fukao T, Suzuki K, Sakaguchi H, Shinoda S, Kato Z, Matsui E, Teramoto T, Nakano T, Kondo N. The response of bovine beta-lactoglobulin-specific T-cell clones to single amino acid substitutions of T-cell core epitope. *Pediatric Allergy and Immunology.* 19 : 592-598 (2008).
13. Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, Jin R, Kawamoto N, Asano T, Matsui E, Kasahara K, Kondo N. Various Expression Patterns of alpha1 and alpha2 Genes in IgA Deficiency. *Allergol Int.* 58 : 111-7 (2009).
14. Frappart PO, Lee Y, Russell HR, Chalhoub N, Wang YD, Orii KE, Zhao J, Kondo N, Baker SJ, McKinnon PJ. Recurrent genomic alterations characterize medulloblastoma arising from DNA double-strand break repair deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106 : 1880-5 (2009).

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 近藤 應 : 遺伝子多型を利用した抗アレルギー薬の感受性予測方法 (特許出願中) : 平成 17 年度

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担課題名：成人喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬と吸入ステロイド薬の
治療反応性と中止可能予知因子の解明

分担研究者 秋山一男 国立病院機構相模原病院臨床研究センター長

研究要旨

成人喘息の長期予後に関する報告は少なく、成人喘息に治癒・長期寛解があり得るかどうかについての明確な回答は得られていない。当センターではこれまでの臨床研究から、Ach 気道過敏性が正常化した成人喘息症例では ICS を中止後 30ヶ月間以上の観察期間において臨床症状の悪化を認めない症例が存在することから、成人喘息においても寛解・治癒予備群が少なからず存在することを報告した。成人喘息の予後に関する遺伝子の報告は少ない。本年度の研究では、Ach 気道過敏性が正常化し ICS を中止後 30ヶ月間以上の観察期間において臨床症状の悪化を認めない寛解群と治療中止後、臨床症状の悪化を認めた非寛解群の 2 群について Th1、Th2 サイトカインに関するアレルギーの系統的遺伝子の遺伝子多型 (SNP) をインベーターアッセイ法で検討し、成人喘息の長期寛解にこれらの SNP が関与するかどうかについて検討した。結果、IL-12B C3757T の SNP は寛解群で CC genotype が多かった ($p < 0.01$)。IFN- γ R1L467P、IL-12R β 1M365T、IL-12B C16078T、IL-4R α V50I (G/A)、IL-13 R110Q (G/A)、LTC4S-444A/C、MIF-173G/C、TGF β 1-509C/T、CYP1A2 5521A/G の SNP は 2 群間で有意差を認めなかった。血清 IL-12 濃度は CC genotype が TT、CT genotype と比較して有意に低値であり ($p < 0.01$)、さらに寛解群では非寛解群と比較して有意に低値であった ($p = 0.02$)。血清 IL-4 濃度および血清 IL-4/IL-12 濃度比は IL-12B C3757T および IL-4R α V50I (G/A) の SNP 別で有意差を認めないが、ともに寛解群と比較して非寛解群で有意に高値であった ($p < 0.01$)。以上の結果から、成人喘息の寛解予測因子として IL-12B C3757T の SNP が関与することが示唆された。

研究協力者

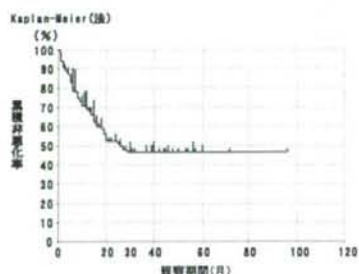
釣木澤尚実、齊藤博士、粒来崇博、押方智也子、
三富弘之、谷口正実
独立行政法人国立病院機構
相模原病院臨床研究センター
松井永子、近藤直実
岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

A. 研究目的

成人喘息に治癒は存在するかあるいは少なくとも長期寛解があり得るかどうかについての明確な回答は得られていない。当センターにおけるこれまでの疫学調査では、成人喘息の一部に 3 年間以上無治療で無症状である臨床的寛解状態が得られる症例が存在すること (釣木澤尚実、他。アレルギー 2006, 55:115)、また吸入ステロイド (ICS) 療法により臨床症状の消失とともにアセチルコリン (Ach) 気道過敏性が正常域 (AchPC₂₀ > 20,000 μ g/ml) まで改善した症例を対象とし ICS 中止後の経過を追跡した結果、30ヶ月以上経過した症例では臨床症状および気道過敏性の悪化を認めない寛解・治癒予備群が存在することを報告した (図 1: Tsurikisawa N, et al. J. Asthma 2008, 45;

445)。

図 1: ICS 治療後 Ach 気道過敏性正常化し、ICS を中止した成人喘息患者 (FP 換算 200 μ g 以下の使用症例) の予後 - 30ヶ月以上の臨床経過では悪化症例を認めない。



B. 研究方法

対象：当院通院中の成人喘息患者で ICS 治療後、臨床症状が消失し、かつ Ach 気道過敏性が正常化まで改善し、すべての治療を中止した 186 症例中、30ヶ月以上臨床症状の悪化を認めない 72 症例 (寛解群) と ICS 中止後臨床症状が悪化した 51 症例 (非寛解群) を対象とした。

図2：研究プロトコール

ICSを使用し AchPC₂₀>20,000μg/ml まで改善した成人喘息患者418 症例



また正常コントロール群として BML の健康人 196 名の SNP を使用した。

方法；末梢血より DNA を抽出し、アレルジーの系統的遺伝子 (IFN- γ R1 L467P、IL-12B C3757T、IL-12R β 1 M365T、IL-12B C16078T、IL-4R α V50I (G/A)、IL-13 R110Q (G/A)、LTC4S-444A/C、MIF-173G/C、TGF β 1-509 C/T、CYP1A2 5521A/G) の SNP についてインベーターアッセイ法を用いて検討した。同時に血清中の IL-12、IL-4 濃度を ELISA 法で測定した。IL-12、IL-4 については非発作時安定期の血清を採取し測定した。寛解群、非寛解群の背景因子について単変量解析を行い、すべての SNP について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき研究計画を立て、当院の倫理委員会の承認を得た。研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分なインフォームドコンセントを得て文書による同意を得た上で採血を行った。

C. 研究結果

1. 発症年齢、性差、病型については 2 群間で有意差は認めなかった。寛解群は非寛解群と比較して初診時の喀痰中好酸球数が少なく (p<0.05)、初診時 %V50、%V25 が高値であり (p<0.05)、ICS 導入までの期間が短く (p<0.05)、ICS 一日使用量が低用量、ICS 使用年数が短かった (p<0.01)。初診時血清総 IgE 値、末梢血好酸球数 %、%FEV1、Ach および Hist 気道過敏性は有意差を認めなかった (表 1)。

表 1 患者背景因子

背景因子	寛解群	非寛解群	P-value
発症年齢 (才)	39.1 ± 14.8	39.2 ± 13.2	0.8
性別年齢 (才)	31 / 30	27 / 40	0.8
A / G	27 / 30 (90.0)	40 / 30 (100.0)	0.8
初診時末梢血好酸球数 (%)	20 / 10	30 / 20	0.8
初診時 IgE (IU/ml)	6.6 ± 6.1	5.7 ± 4.8	0.8
導入までの期間 (才)	12 / 20	27 / 10	0.003
1日使用量 (才)	3.0 ± 0.8	3.0 ± 0.7	0.8
使用年数 (才)	18.1 ± 11.4	18.1 ± 11.8	0.8
吸入量での期間 (才)	3.1 ± 0.9	3.1 ± 0.9	0.8
初診一日経用量	6.7 ± 7.1	3.3 ± 4.4	0.003
1日吸入量 (才)	19.3 ± 10.1	18.2 ± 10.1	0.8
吸入年数 (才)	4.7 ± 3.1	3.0 ± 2.7	0.001

2. IL-12B C3757T の SNP は寛解群で CC : TT : C/T = 36.1%、23.6%、40.3%、非寛解群で CC : TT : C/T = 11.8%、25.5%、62.7% と寛解群で CC genotype が有意に多かった (p<0.01) (図 3)。またアレル別の検討では寛解群で C アリル : T アリル = 56.3% : 43.7%、非寛解群で C アリル : T アリル = 43.1% : 56.9% と寛解群で有意に C アリルが多かった (p=0.04) (図 4)。

図 3 IL-12B C3757T polymorphisms

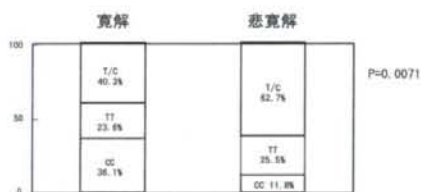
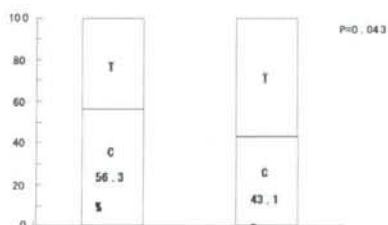


図 4 アレル別の比較



3. さらに寛解群と健康コントロールにおける IL-12B C3757T の SNP では CC genotype が寛解群で 36.1%、健康コントロールで 18.9% と寛解群で CC genotype が有意に多かった (p=0.01) (表 2)。

表2 寛解群と健常コントロールの比較

Genotype frequencies	健常コントロール		p=0.013
	寛解群	(BML)	
C/C	26 (36.1%)	37 (18.9%)	
C/T	29 (40.3%)	100 (51.0%)	
T/T	17 (23.6%)	59 (31.1%)	
計	72	196	

4. その他の SNP である IFN- γ R1 L467P, IL-12R β 1 M365T, IL-12B C16078T, IL-4R α V50I (G/A), IL-13 R110Q (G/A), LTC4S-444A/C, MIF-173G/C, TGF β 1-509C/T, CYP1A2 5521A/G は 2 群間で有意差を認めなかった。

5. 血清中の IL-12 濃度は CC : C/T : TT = 36.6 ± 15.9 : 54.2 ± 20.4 : 59.7 ± 36.7 (pg/ml), と CC genotype が C/T, TT genotype と比較して有意に低値であった ($p < 0.01$) (図 5)。さらに寛解群と非寛解群の比較では寛解群 : 非寛解群 = 45.5 ± 21.8 : 58.0 ± 28.0 (pg/ml) と寛解群が非寛解群と比較して有意に低値であった ($p = 0.02$) (図 6)。

図5 IL-12B C3757TのSNP別の血清IL-12濃度

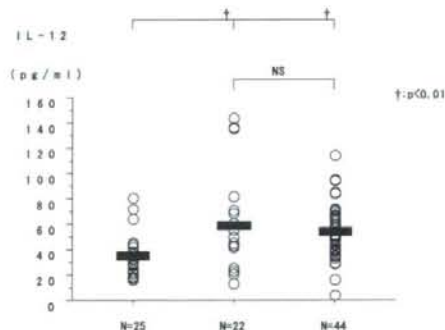
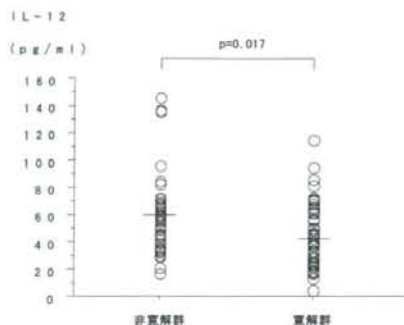


図6 血清IL-12濃度—寛解群と非寛解群の比較—



6. 血清 IL-4 濃度は IL-12B C3757T の SNP 別で有意差を認めないが、寛解群 : 非寛解群 = 0.09 ± 0.15 : 0.34 ± 0.31 (pg/ml) と非寛解群で有意に高値であり ($p < 0.01$) (図 7)、また血清 IL-4/IL-12 濃度比は寛解群 : 非寛解群 = 0.003 ± 0.008 : 0.007 ± 0.007 と非寛解群で有意に高値であった ($p < 0.01$) (図 8)。

図7 血清IL-4濃度

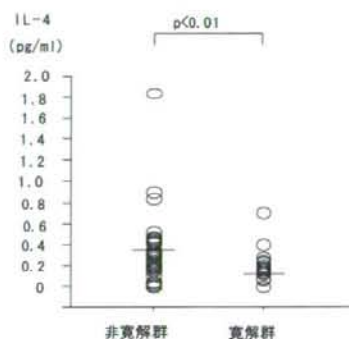
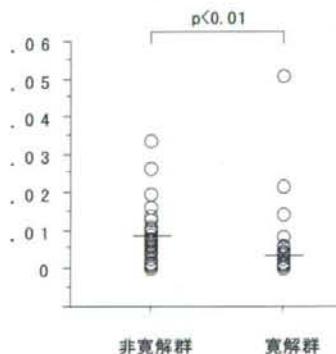


図8 血清IL-4/IL-12比



D. 考察

成人喘息の予後についての報告は少なく、寛解・治癒はありうるかどうかだけでなく、治療薬減量・中止基準についても十分には解明されていない。

これまでの当センターでの臨床研究から成人喘息においても無治療で3年間以上無症状である臨床的寛解症例が存在すること、Ach 気道過敏性が正常化しすべての治療薬中止後、30ヶ月間以上の観察期間において臨床症状の悪化を認めない症例は寛解・治癒予備群であることが明らかとなってきた(論文1)。この研究では成人喘息の長期寛解の背景因子は喘息初診時の臨床症状が軽症例(ICS一日使用量の最大が低用

量)、気道の好酸球性炎症が軽度、末梢気道病変が軽度であることが明らかとなっており、寛解・治癒の指標としては治療内容によらず喘息初診時の臨床所見により規定されることが明らかとなった。

成人喘息の予後に関する遺伝子の報告は少ない。今回の結果から成人喘息における長期寛解についてIL-12B C3757TのSNPの関与が示唆された。IL-12Bに関するSNPの報告についてはIL-12Bプロモーター領域のSNP (-2703CTCTAA/-2403T;ハプロタイプ1)がコントロールと比較して小児喘息に多く、またPBMCに対するDelf1刺激によるIL-12産生量が低いという報告(TatebayashiらAllergology International 2005; 54: 451)や同じSNPで重症喘息と関連するという報告がある(MorahanらLancet 2002; 360: 455)。IL-12BのSNPに関しては1188Aアリルがアトピー性皮膚炎で少ないという報告がある(TsunemiらJ. Dermatol Sci 2002; 30: 161)が、IL-12B C3757Tに関する報告は我々の検索し得た限りでは認められなかった。今回の我々の結果では血清中IL-12濃度は寛解群、IL-12B C3757T CC genotypeでむしろ少ないという結果であった。IL-12はIFN- γ 、IL-18などと同様にTh1 typeサイトカインであるが、アレルギー疾患との報告は血清中IL-18、IL-12が小児アトピー性皮膚炎で増加しており、重症度と相関するなどの報告がある(Aralら2006)。我々の結果も非寛解群の方が寛解群と比較して血清中IL-12濃度が高かったが、寛解群、非寛解群でIL-4R α V50I (G/A)のSNPは有意差を認めないが、血清IL-4濃度も非寛解群で有意に高く、さらにIL-4/IL-12濃度比も非寛解群で有意に高かった。この結果から血清IL-12濃度はIL-12B C3757T SNPに依存しているが、血清IL-4濃度はIL-4R α V50I (G/A)、およびIL-12B C3757TのSNPに依存していない。血清IL-4はアレルギー炎症を介して血中に増加していると考えられる。今回の結果から非寛解群は血清IL-12、IL-4、IL-4/IL-12濃度が高く、相対的にTh2にシフトしており、寛解群はTh1にシフトしていると考えられる。

E. 結論

成人喘息においても寛解・治癒予備群が存在する。成人喘息の寛解予測因子としてIL-12B C3757TのSNPが関与することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsurikisawa N, Tsuburai T, Akiyama K, et al. Prognosis of adult asthma after normalization of bronchial hyperresponsiveness by inhaled corticosteroid therapy. J Asthma, 45: 445-451, 2008

2. 学会発表

1. Tsurikisawa N, Tsuburai T, Oshikata C, Akiyama K, et al. Bronchial reactivity to histamine correlates with airway remodeling more than to acetylcholine in the airways of adult asthmatics. Am J Resp Crit Care Med 177: A499, 2008
2. 釣木澤尚実, 秋山一男, 他. 成人喘息において気道リモデリングは改善するか? 一気管支粘膜生検を2回施行した重症例の検討. アレルギー 57: 368, 2008
3. 釣木澤尚実, 秋山一男, 他. 吸入ステロイド(ICS)治療後Ach気道過敏性が正常化した成人喘息患者の予後を規定する因子の検討. 日呼学会誌 46: 304, 2008
4. 釣木澤尚実, 秋山一男, 他. 気道過敏性測定と今後の展望(成人). アレルギー57: 1324, 2008
5. 釣木澤尚実, 松井永子, 近藤直実, 秋山一男, 他. 成人喘息の長期寛解に対するIL12B C3757Tの遺伝子多型の検討. アレルギー 57: 1398, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化

分担課題名：吸入ステロイド反応性予測因子のRetrospectiveな検討

分担研究者 大田 健 帝京大学医学部内科学講座 教授

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るが、抗炎症薬である吸入ステロイド薬（ICS）の治療反応性を予測する指標は完全には確立していない。ICSに対する治療抵抗性症例も存在し、そのような症例では、高用量ICSによる過剰治療が問題となりうる。我々は、ICSの治療反応性予測因子を見出すことを目的として、ICS開始前の臨床検査値、臨床背景と治療反応性との関連をretrospectiveに検討した。

B 方法 国立病院機構相模原病院に通院中の気管支喘息患者で、未治療初診時およびICS単独治療中の呼吸機能検査が施行されており、初診時の1秒率が85%未満である70例を対象とした。1秒量が5%以上改善した群をResponder群（R群；n = 30）、改善が5%未満の群をNon-responder群（NR群；n = 40）として2群に分類し、初診時の臨床検査値、臨床背景との関連を検討した。

C 結果 (*p < 0.05, **p < 0.01)

(1) 臨床背景：R群とNR群で、年齢、性別、喫煙歴に有意差は認めなかった。R群ではアトピー型喘息が、NR群より多い傾向にあった（アトピー/非アトピー = R群：18/12人、NR群：16/24人、p = 0.097）。

(2) 臨床検査値：R群では、有意に末梢血好酸球比率（R：NR = $7.5 \pm 1.1^*$: $4.3 \pm 0.5\%$ ）、血清総IgE値（ $550.4 \pm 151.9^{**}$: 497.1 ± 354.0 U/ml）が高値であった。喀痰中好酸球スコアはR群で高値傾向であった（ 2.79 ± 0.29 : 2.03 ± 0.29 , p = 0.18）。

(3) 呼吸機能検査：R群では、有意に%VC（ $97.5 \pm 3.0^{**}$: $114.8 \pm 2.3\%$ ）、FEV_{1.0}（ $2.05 \pm 0.12^{**}$: 2.55 ± 0.08 l）、%FEV_{1.0}（ $77.9 \pm 4.0^{**}$: $101.3 \pm 2.0\%$ ）、FEV_{1.0}%（ $67.5 \pm 2.2^{**}$: $76.4 \pm 0.7\%$ ）が低値であった。

(4) 気道可逆性（n = 11/19（R/NR群））、気道過敏性（n = 30/40）：R群では、気道可逆性試験における改善率が有意に大きかった（ $15.9 \pm 4.0^{**}$: $5.4 \pm 1.0\%$ ）。気道過敏性はR群で有意に亢進していた（log₂PC₂₀（Ach）： $13.09 \pm 0.25^*$: 13.48 ± 0.23 ）。

2群の比較で有意差を認めた上記の因子について、ロジスティック回帰分析にてResponseへの寄与を多変量解析すると、気道可逆性（改善率）が有意な寄与因子として抽出された。

D 考察 ICS治療反応良好群では、末梢血好酸球比率、血清総IgE値が高く、初診時治療前の1秒量が低値、気道過敏性が亢進しており、気道可逆性が高かった。

E 結論 初診時の臨床検査値から吸入ステロイド反応性を予測できる可能性が示唆された。

研究協力者

長瀬洋之 帝京大学医学部内科学講座 講師
秋山一男 国立病院機構相模原病院臨床研究センター長
釣木澤尚実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

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るが、抗炎症薬である吸入ステロイド薬（ICS）の治療反応性予測は完全には確立していない。ICSに対する治療抵抗性症例も存在し、高用量ICSによる過剰治療が問題となりうる。

これまで報告されているICS治療反応性予測因子としては、喘息家族歴あり、喀痰中好酸球分画増加、呼気NO濃度上昇、β₂可逆性ありといった臨床背景の他に、CRHR1、TBX21と

いった遺伝子多型がある。これまでの我々の分担研究におけるretrospectiveな検討では、MIF G-173C多型において、GG（wild）群では、長期管理に高用量ICSを要する症例が有意に多かったが、初診時の重症度が不明であり、吸入ステロイドに対する反応性を直接的には検討できなかった。今年度は、ICSの治療反応性予測因子を見出すことを目的として、ICS開始前の臨床検査値、臨床背景が明らかになっている症例を対象とし治療反応性との関連をretrospectiveに検討した。

B. 方法

国立病院機構相模原病院に通院中の気管支喘息患者で、未治療初診時およびICS単独治療中の呼吸機能検査が施行されており、初診時の1

秒率が85%未満である70例を対象とした。フォローアップ期間は5年以内とし、治療前後の呼吸機能検査で、1秒量が5%以上改善した群をResponder群(R群:n=30)、改善が5%未満の群をNon-responder群(NR群:n=40)として2群に分類し、初診時治療前の臨床背景、臨床検査値(末梢血好酸球比率、血清IgE値、喀痰中好酸球)、気道可逆性、気道過敏性との関連を検討した。

C. 結果

(1) 臨床背景(表1): R群とNR群で、年齢、性別、喫煙歴に有意差は認めなかった。R群ではアトピー型喘息が、NR群より多い傾向にあった。

	Responder n = 30	Non-responder n = 40	p
Age	48.0 ± 3.1	52.2 ± 2.2	0.383
Sex (M/F)	13/17	14/26	0.479
Smoking (C/Ex/Ne)	1 / 4 / 25	2 / 1 / 37	0.205
Atopic / Non-Atopic	18/12	16/24	0.097

表1. 臨床背景

(2) 臨床検査値(図1): R群では、有意に末梢血好酸球比率、血清総IgE値が高値であった。喀痰中好酸球スコアはR群で高値傾向であった(2.79 ± 0.29; 2.03 ± 0.29, p = 0.18)。

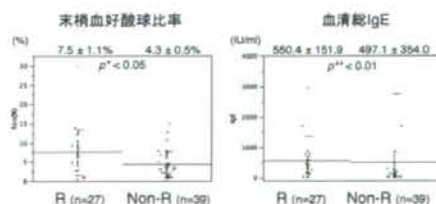


図1. 臨床検査値

(3) 呼吸機能検査(図2): R群では、有意に%VC (97.5 ± 3.0** : 114.8 ± 2.3%), FEV_{1.0} (2.05 ± 0.12** : 2.55 ± 0.08 l), %FEV_{1.0} (77.9 ± 4.0** : 101.3 ± 2.0%), FEV_{1.0}% (67.5 ± 2.2** : 76.4 ± 0.7%) が低値であった。

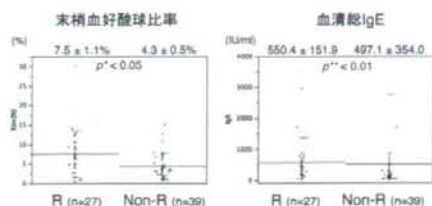


図2. 呼吸機能検査

(4) 気道可逆性 (n = 11/19 (R/NR群)), 気道過敏性 (n = 30/40) (図3): R群では、気道可逆性試験における改善率が有意に大きかった(15.9 ± 4.0** : 5.4 ± 1.0%)。気道過敏性はR群で有意に亢進していた(log₂PC₂₀(Ach): 13.09 ± 0.25* : 13.48 ± 0.23)。

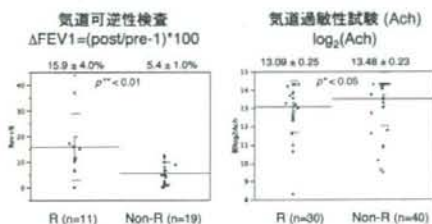


図3. 気道過敏性 / 可逆性検査

2群の比較で有意差を認めた上記の因子について、ロジスティック重回帰分析にてResponseへの寄与を多変量解析すると、気道可逆性(改善率)が有意な寄与因子として抽出された(表2)。

	Odds Ratio	95% CI	p
Eos (%)	1.26	0.98-1.88	0.069
%FEV _{1.0}	0.93	0.81-1.03	0.178
ΔFEV _{1.0} (%)	1.69	1.17-3.14	0.0012**

表2. ICS反応性に寄与する因子

D. 考察

ICS治療反応良好群では、末梢血好酸球比率、血清総IgE値が高く、治療前の1秒量が低値、気道過敏性が亢進しており、気道可逆性が大きく、気道可逆性が最も治療反応性への寄与が大きかった。

今回の検討では、反応不良群の治療前FEV_{1.0}は、良好群より有意に高値であった。治療前の呼吸機能が正常に近ければ、さらなる改善は得られにくいとも解釈できるが、反応不良群の半数は治療前の%FEV_{1.0}が100%未満であり、低値である層も存在している。さらに、反応良好群では、末梢血好酸球比率や総IgEが有意に高値であり、初診時の呼吸機能のみで反応性が規定されているわけではないことも示唆された。既報では、喀痰好酸球増加が反応性良好予測因子であることも報告されており、今回の検討とも一致して、アレルギー性炎症の表現形をもつ場合にICS反応性良好であることが示唆された。

E. 結論

初診時の臨床検査値から吸入ステロイド反応性を予測できる可能性が示唆された。なかでも、初診時の気道可逆性が高いことは、ICS反応性を最も良く予測する因子として抽出され、検査法としても即時性、簡便性の点から臨床応用が期待できる。

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.
3. 竹澤智湖 : 気管支喘息と胃食道逆流との関連についての臨床的・実験的検討 QUEST問診票に基づく胃食道逆流診断と治療的介入の効果. *帝京医学雑誌* 31(2) : 75-86, 2008.

2. 学会発表

1. 小島康弘, 長瀬洋之, 原 麻恵, 矢野智湖, 鈴木直仁, 大田 健 : 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 2008年6月
2. 原 麻恵, 長瀬洋之, 小島康弘, 鈴木直仁, 石田博文, 中野純一, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田 健 : 重症持続型喘息における胃食道逆流, 睡眠時無呼吸症候群, 心身症合併とQOLとの相関. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会 東京 2008年6月
3. 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 2008年11月
4. 長瀬洋之, 大田 健 : シンポジウム9 : アレルギー疾患の発症, 悪化, 自然経過に関する遺伝子多型の検討. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京 2008年6月
5. 長瀬洋之 : イブニングシンポジウム10 : 喘息急性増悪の治療体系とそのエビデンス—JGLとGINAの比較—. 第48回日本呼吸器学会学術講演会 神戸 2008年6月
6. 長瀬洋之, 大田 健 : ランチョンセミナー6 : アスリートと喘息. 第19回日本臨床スポーツ医学会学術集会 千葉 2008年11月
7. 長瀬洋之, 大田 健 : ワークショップ8 臨床 : 気管支喘息のモニタリングをめぐるW8-1呼気ガス. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2008年11月
8. 長瀬洋之, 大田 健 : シンポジウム1 遺伝子型研究とモデリングから. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2008年11月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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
アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化

分担課題名：小児気管支喘息における吸入ステロイド薬の治療反応性に及ぼす生体因子・
環境因子の解析および環境要因の質と量の診断法確立に関する研究

分担研究者 赤澤 晃 国立成育医療センター総合診療部小児期診療科 医長

研究要旨

吸入ステロイド薬（ICS）は、喘息治療薬の中心的薬剤であり、その有効性が示されている。ICSにより喘息がコントロールされ、ステップダウン、中止の基準に関しては指針がない。本研究では、ICS治療により症状が無くなり気道過敏性が一定以上改善している場合にICSが中止可能かどうか、中止した場合の症状、気道過敏性の変化を前方視的に24ヶ月調査して、その変化に関わる要因に関して分析した。中止後50%の症例は無症状で経過し、軽症持続型までの重症度で維持しているのは86.7%であった。

研究協力者

吉田幸一	同第1専門診療部アレルギー科
大矢幸弘	同第1専門診療部アレルギー科医長
大谷ゆう子	同第1専門診療部アレルギー科
斎藤博久	同免疫アレルギー研究部部長
須田友子	同第1専門診療部アレルギー科
成田雅美	同第1専門診療部アレルギー科
松本健治	同免疫アレルギー研究部室長
渡辺博子	国立病院機構神奈川病院小児科

A. 研究目的

吸入ステロイド薬（ICS）は、多くの気管支喘息患者の気道過敏性を低下させる作用があり現在の喘息治療の中心的薬剤である。小児気管支喘息治療管理ガイドライン2008においても気管支喘息発症早期からICSを導入し適切に使用することにより、発作頻度の減少、入院を要する重症発作の減少、日常生活（QOL）の改善がえられることが明らかになった。しかし、こうした改善効果は、ICS導入中は明らかであるが臨床的に症状が無くなった場合に、ICSが一時的に気道炎症を鎮静化して症状が改善しているのか、気道過敏性まで低下させているのか、さらにこの気道過敏性の鎮静化は一時的なものなかは議論のあるところである。これまでもICS使用により臨床症状の改善した場合のICSの減量中止（治療ステップダウン）に関しては、明確な指標、基準がない。この研究では、ICSを導入し、一定期間臨床的に発作が無い状態が続いた場合にICSのステップダウンが可能かどうかを気道過敏性、肺機能をはじめ遺伝的要因も含めて様々な危険因子との関係を分析し、ス

テップダウンの条件を見いだすことを目的として2つのコホート観察研究として実施している。

B. 研究方法

プロトコル1：対象患者は、スパイロメータによる呼吸機能検査が実施できること、アレルギー専門医による環境調整指導、日常生活指導を受けていて、登録時点でICSとしてプロピオン酸フルチカゾン（FP）単独で100 μ g/日以下で治療して3ヶ月以上喘息発作がないこと、1秒量が70%以上あること、今後の治療、検査に同意することを条件に6～26歳の計112名（男75名、女37名）、平均年齢11.6 \pm 3.9歳の喘息患者が登録された（表1）。

対象患者

総数	112名
男性:女性	75:37
平均年齢	11.6 \pm 3.9歳
重症度	軽症持続型 56 中等症持続型 50 重症持続型 6
喘息発症年齢	3.9 \pm 2.7歳

表1 プロトコル1の対象患者

対象患者が過去最も重症だった時期の重症度で年齢別に分類すると、重症持続型が5.4%、中等症持続型44.6%、軽症持続型50%であった（図1）。

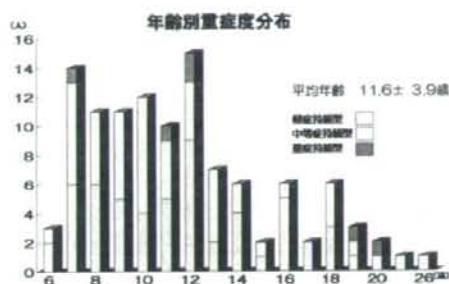


図1 年齢別重症度分布

対象患者は、24時間以上ICSを中止してからメサコリン吸入気道過敏性試験(MCT)を実施して、PC20 (FEV1が20%以上低下したメサコリン吸入薬濃度)が0.5mg/ml未満の場合は、ICSによる治療を継続とし、それ以上の場合は患者および保護者にICSを中止する事を説明し同意がとれた場合にICSを中止した。ICS中止後は7ヶ月まで、16ヶ月まで、24ヶ月までの主要評価項目として定期的肺機能検査、MCT検査、臨床症状調査を実施した。付加的评价項目として、血清総IgE抗体、ダニ特異IgE抗体、家庭環境中のダニアレルゲン測定を行った(図2)。また、将来的な予後因子の判定基準作成のために遺伝子変異(SNPs)の測定を行うための採血を実施した。



図2 プロトコル1のスケジュール

メサコリン吸入気道過敏性試験(MCT)は、米国胸部疾患学会の方法(ATC法)に準じて、メサコリン0.031mg/ml、0.063mg/ml、0.125mg/ml、0.25mg/ml、0.5mg/ml、1mg/ml、2mg/ml、4mg/ml、8mg/ml、16mg/mlの溶液を、LCネブライザー(Pari, Germany)を使用して圧搾空気5L/min.で2分間吸入し、吸入後に2回スパイロメーターAS-300(ミナト医科機器、東京)

で測定した。気道過敏性の判定は、ATS法に準じて、FEV1が、前値に比べて20%以上低下した場合あるいは明かな喘鳴、呼吸困難がある場合を陽性として判定し、PC20を図3の方法で計算し、気道過敏性の閾値とした。

$$PC_{20} = \text{antilog} \left[\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

- C1 = second-to-last methacholine concentration (concentration preceding C2).
- C2 = final concentration of methacholine (concentration resulting in a 20% or greater fall in FEV1)
- R1 = percent fall in FEV1 after C1
- R2 = percent fall in FEV1 after C2

Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999
Am J Respir Crit Care Med Vol 161, pp 308–329, 2000

図3 メサコリン気道過敏性閾値PC20の算出式

予後判定の基準として、今回の観察期間であるICS中止後7ヶ月、16ヶ月のまでの間の喘息症状の有無をガイドラインの重症度を基準に次のように評価した。観察期間に全く発作、喘鳴がなかった群(A)、通常の生活で制限できていた抗原との予期せぬ接触により発作を起こしてしまった群(B)、年に数回喘鳴、小発作を起こす間欠型の群(C)、間欠型で運動誘発喘息を起こす群(D)、軽症持続型以上の群(E)、経過中に患者の意志により中止した脱落群(F)、気道過敏性PC20が0.5mg/ml以上でも患者の意志によりICSを中止しなかった群(G)、気道過敏性PC20が0.5mg/ml未満の群(H)に分類した。

プロトコル2

対象患者は、スパイロメータによる呼吸機能検査が実施できること、アレルギー専門医による環境調整指導、日常生活指導を受けていて、登録時点で12ヶ月以上喘息発作がないこと、登録時点で6ヶ月以上ICSとしてプロピオン酸フルチカゾン(FP)単独で100μg/日以下で治療していること、1秒量が70%以上ある場合に、ICSを中止して呼吸機能、気道過敏性試験、呼気一酸化窒素濃度、血液検査等を指標に年1回繰り返し5年間経過観察することを計画し、今後の治療、検査に同意することを条件にエントリーした。