

表 4. IFN γ R1 L467P と臨床背景との関連

	Wild	Non-Wild	<i>p</i>
<i>n</i>	61	6	
初診時年齢	44.8±25.3	51.2±14.5	0.6603
ICS 開始までの年数	4.8±9.1	7.3±8.0	0.5345
IgE (IU/ml)	512±1875	796±1099	0.26
EOS (%)	5.6±4.9	5.5±4.9	0.7787
痰 EOS (%)	2.4±1.5	2.8±0.5	0.7311
%VC	108.4±17.8	97.7±18.5	0.1535
log2Ach	13.4±1.38	13.0±1.1	0.2664
FEV1 (l)	2.35±0.60	2.15±0.92	0.3857
%FEV1	91.7±20.0	85.9±31.7	0.6526
FEV1%	72.7±9.8	67.9±7.6	0.0867
%V25	65.4±29.4	65.6±36.9	0.725
%V50	73.8±30.0	69.0±29.0	0.629
Rev%	9.2±10.3	10.7±8.4	0.39
FEV1 比	108.8±31.7	140.2±43.2	0.012
%FEV1 比	111.2±31.5	139.0±68.5	0.632

p 値は Kruskal-Wallis 一元配置検定による。

D. 考 察

今年度は、遺伝子多型と ICS 反応性の関連を検討し、IFN- γ R1 L467P SNP と ICS 反応性との間には、有意な相関が認められた。

海外で ICS 反応性との関連が報告されている CRHR1 および TBX21 SNP は日本人においても検出されたが、ICS 反応性との有意な相関は認められず、人種背景の違いが存在する事が推定された。

IFN- γ R1 L467P SNP と ICS 反応性との間には、有意な相関が認められ、Gallele を持つと、5/6 例で ICS 反応性が良好であった。IFN- γ R1 L467P 多型は、健常人 72 例からは全く検出されず、アレルギー疾患の 6/89 例でのみ検出されること、多型を有する患者では、健常人に比較して血清 IgE 値が高値であることが、本研究班の近藤らによって既に報告されている (Aoki M, Matsui E, Kondo N et al. *Int J Mol Med* 2003;12:185)。

今回の検討でも、血清 IgE 値は非野生型では、平均 796 IU/ml (*n*=6) であり、野生型の 512 IU/ml (*n*=60) に比較して高値傾向であった。また、2008 年度の検討でも、ICS 反応性良好群では有意に血清 IgE 値が高かった (R 群: 550 ± 152 vs NR

群 497 ± 354 IU/ml)。これらのことから、ICS 反応性良好群では血清 IgE 値が有意に高いが、その背景に IFN- γ R1 SNP が関与している可能性が示唆された。

E. 結 論

IFN- γ R1 L467P 多型を有する場合、ICS 反応性良好である可能性が示唆された。前年度の臨床的検討で得られた、気道可逆性、血清 IgE 値、末梢血好酸球比率の結果と合わせ、複数の ICS 反応性予測因子を抽出することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamura K, Adachi T, Masuda T, Kojima Y, Hara A, Toda T, Nagase H, Ohta K : Intracellular protein phosphorylation in eosinophils and the functional relevance in cytokine production. *Int Arch Allergy Immunol.* 149S1 :45-50(2009).
2. 原 麻恵 : 喘息コントロール状態と非侵襲的気道炎症マーカーとの関連. *帝京医学雑誌.* 33 : 39-46(2010).
3. 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 臨床免疫・アレルギー科 52 : 194-8 (2009).

2. 学会発表

1. 長瀬洋之、釣木澤尚実、原 麻恵、小島康弘、倉持美知雄、新井秀宜、田下浩之、近藤直実、秋山一男、大田 健 : ミニシンポジウム 4 気管支喘息の治療 1 : 吸入ステロイド (ICS) 反応性予測因子の検討. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 21 回) (2009 年 6 月, 岐阜)
2. 原 麻恵、長瀬洋之、小島康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、鈴木直仁、工藤宏一郎、小林信之、大田 健 : ミニシンポジウム 4-#4 気管支喘息- 診断と管理 1: 喘息治療ステップダウン成功因子としての呼気凝縮液/FeNO の検討. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 59 回) (2009 年 10 月, 秋田)

3. 長瀬洋之、釣木澤尚実、原 麻恵、松井永子、近藤直実、秋山一男、大田 健：ミニシンポジウム 12-#3 気管支喘息- 治療 1：遺伝子多型と吸入ステロイド (ICS) 反応性との関連. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 59 回) (2009 年 10 月, 秋田)
4. 戸田貴子、長瀬洋之、鈴木真穂、原 麻恵、小島 康弘、倉持美知雄、田下浩之、新井秀宜、山口正雄、大田 健：ミニシンポジウム 29-#2 好酸球と臨床・アレルギー病態 4: Th17 系サイトカインが好酸球からのサイトカイン放出に及ぼす影響. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 59 回) (2009 年 10 月, 秋田)
5. 長瀬洋之, 大田 健: シンポジウム 4 Innate Immunity とアレルギー 5 ウイルス・細菌真菌とアレルギー. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 59 回) (2009 年 10 月, 秋田)
6. Nagase H, Hirai K, Yamaguchi M, Ohta K : International Symposium Session 3 Activation and signaling in inflammatory cells: Expression and Function of Toll-like Receptors in Allergic Inflammatory Cells. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 59 回) (2009 年 10 月, 秋田)
7. Nagase H, Takano H, Inoue K, Hara A, Kojima Y, Suzukawa M, Kuramochi M, Ishida H, Adachi T, Suzuki N, Ohta K. The Effect of Diesel Exhaust Particles on Pathogen-associated Molecular Patterns-induced Cytokine Generation from Bronchial Epithelial Cells. 2009 American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting (AAAAI), oral session, Washington DC, USA, 2009.
8. Hara A, Nagase H, Kojima Y, Suzukawa M, Kuramochi M, Ishida H, Adachi T, Suzuki N, Ohta K. The relationships between the levels of cytokines and chemokines in exhaled breath condensate and the control status of asthma. 2009 AAAAI, poster session, Washington DC, USA, 2009.

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：小児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、プロトコル2としてICS治療により症状が無くなった場合に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5年間調査して、その変化に関わる要因に関して分析を行っている。

研究協力者

渡辺 博子 国立病院機構神奈川病院小児科

吉田 幸一 国立成育医療センター

第1専門診療部アレルギー科

大矢 幸弘 国立成育医療センター

第1専門診療部アレルギー科医長

成田 雅美 国立成育医療センター

第1専門診療部アレルギー科

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改善は一時的なものなの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、肺機能をはじめいくつかの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実施した。2年度までに過去5年間で実施してきたプロトコル1でICS中止後2年間の観察研究の結果を報告した。

1年度から開始した2つめのプロトコル2の経過について報告する。

B. 研究方法

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100 μ g/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。

主要評価項目として定期的肺機能検査、メサコリン吸入気道過敏性検査（MCT）、臨床症状調査を実施した。付加的評価項目として、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。

MCTは、米国胸部疾患学会の方法（ATS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, LC-star）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1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 309–329, 2000

図1 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1～5年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)に分類した。

C. 研究結果

プロトコル2

2009年10月までに30例エントリーし、9例がICS中止で脱落(症状あり5例、社会的事情4例)、21例がMCT実施後ICSを中止し、3ヶ月以上経過し9例が症状があり脱落した。

D. 考察

気管支喘息の治療薬が進歩し、症状の完全コントロールが出来るようになってきた。ある程度以上の症状のコントロールが出来た場合には、治療のステップダウンの可能性はある。

これは小児気管支喘息ではこれまでも寛解、治療する症例があることが報告されていることから十分可能性のあることである。

しかし、これまで抗炎症治療薬のステップダウンの指標がなかったため本研究では、十分なコントロール後にICSを中止した後の経過を前方視的に評価している。プロトコル1では、完全コントロール後に、気道過敏性がある一定値以下であればICSを中止してもその後2年間は完全コントロールを維持することができることがわかった。プロトコル2では、気道過敏性にかかわらず、症状が

完全コントロールされた場合での経過を観察している。

現在まで30例のエントリーがあり、21例が検査後ICSを中止しているが43%が3ヶ月で再発している。プロトコル1より多くの再発が予想されるが、これが気道過敏性の違いによるものなのかを症例を増やして検討する必要がある。

E. 結論

小児気管支喘息治療管理ガイドラインでは、症状の完全コントロールを目標にして治療をおこなっているが、コントロール後の治療薬減量の指標を見いだしていく必要がある。こうした研究は長期的なフォローが必要であるので適切なプロトコルで順次進めていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 赤澤 晃, 須田友子, 明石真幸, 成田雅美, 大矢幸弘, 萬木暁美, 渡辺博子, 熊木みゆき, 松本健治, 斎藤博久. 小児気管支喘息治療における吸入ステロイド薬中止後の臨床経過の前方視的研究. アレルギー. 58 : 1407-1417 (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. 特許習得

なし

2. 実用新規案登録

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：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

分担研究者 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

研究要旨

β_2 刺激薬であるプロカテロールの薬物相互作用に関連する代謝酵素である CYP3A4 と UGT1A1 の遺伝子多型と、作用を司る ADRB2 の遺伝子多型について、昨年までは生理作用の関連のみの検討であったが、今年度はプロカテロールの濃度測定を 420 分まで延長し、薬物代謝諸指標（半減期、clearance、AUC など）についても検討した。対象は 20 歳以上の非喫煙学生ボランティア 49 名、プロカテロールを $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の用量で、但し上限量を $50 \mu\text{g}$ として内服させた。内服後、経時的に血中プロカテロール濃度、生理的諸指標を測定観察した。遺伝子多型に関して CYP3A4 については rs2246709 と rs4646437 を、UGT1A1 については、イリノテカン代謝との関連が証明されている UGT1A1*28 と UGT1A1*6 を、また頻度の多い tag SNP として rs12479045、rs4148328、rs4148329、rs4663971、rs12052787 を、ADRB2 については Arg16→Gly (rs1042713) と Gln27→Glu (rs1042714) をタイピングした。すべての遺伝子多型においても薬物代謝諸指標と相関を示すものは認めなかったが、主要な代謝酵素と考えられる UGT1A1 の個々の多型では血圧や手指震せんなどの生理的指標と相関した、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一部を担っている可能性が示された。一方 CYP3A4、ADRB2 は今年の検討でもプロカテロール内服後の生理的指標と相関を示さなかった。調査した二つの SNP が機能的変異であることに関してやや疑念を感じさせる結果となった。以上より、UGT1A1 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唆された。

A. 研究目的

成人喘息患者に対する長期管理の主薬は言うまでもなく吸入ステロイドである。しかし、吸入ステロイドの用量・効果相関はあまり明確ではなく、一定の吸入ステロイド使用によっても症状のコントロールが不良な患者では、吸入ステロイドを倍増するより他の薬剤を加えた方がより良いコントロールが得られることが証明されている。その中でもっとも強い効果を示すのは β_2 刺激薬である。

β_2 刺激薬の作用は β_2 アドレナリン受容体 (ADRB2) を介するが、その遺伝子には多数の一塩基多型 (SNP) があり、初期に見出されたいくつかの多型は β_2 刺激薬による受容体の発現低下と相関していた。それを前提に多くの研究が過去に発表されているが、その結果は必ずしも一定していない。その理由として研究が喘息患者を対象としており、他の抗喘息薬の影響を完全に除外しているわけではない点などがある。そこで本研究では、純粋に薬物の影響が代謝や反応性の遺伝的個体差に基づくか否かを健常者で検討することを目的とした。

今年度は、 β_2 刺激薬であるプロカテロールの肝代謝に関与する CYP3A4 とプロカテロールをグルクロン

酸抱合する酵素である UGT1A1 の遺伝子多型と、プロカテロールの作用を司る ADRB2 の遺伝子多型について、プロカテロールの代謝諸指標および生理作用との関連を、測定時間を投与後 420 分 (プロカテロールの C_{max} が人により 60 分と 120 分で異なり、昨年までは 240 分までの測定では薬物代謝諸指標の測定が困難であった。) まで延長して検討した。

B. 研究方法

対象は 20 歳以上の非喫煙学生ボランティア 49 名 (男 20 名、女 29 名、年齢中央値 23 歳 [20-33]) である。プロカテロール (メプチン顆粒®、プロカテロール $1 \mu\text{g}/10 \text{mg}$ 顆粒) を $10 \text{mg}/\text{kg}$ 体重の用量で、但し上限量を 500mg として、コップ 1 杯の水で、12 時間以上の絶食後、朝 9 時頃に内服させた。内服後、経時的 (60 分、120 分、180 分、240 分、420 分) に血中プロカテロール濃度を測定し、半減期や AUC (0→t)、クリアランスなどの薬物代謝指標を算出した。内服前と内服後 60 分には呼吸機能を測定した。また内服前と内服後各採血時点の血圧、脈拍を測定するとともに、動悸、手指の震せんなどの副作用の有無を記録した。血清プロ

カテロール濃度は、HPLC 法により東レリサーチセンター(鎌倉市)にて測定した。

遺伝子多型に関して代謝酵素の一つである CYP3A4 については ARMS 法により日本人の tag SNP である rs2246709 と rs4646437 を、ADRB2 については TaqMan probe®を用いて Arg16→Gly (rs1042713)と Gln27→Glu (rs1042714)をタイプングした。また UGT1A1 の多型のうち、イリノテカン代謝との関連が証明されている UGT1A1*28 を直接シーケンス法により、また UGT1A1*6 と tag SNP である rs12479045、rs4148328、rs4663971、rs12052787 を ARMS 法により、そして、rs4148329 は TaqMan probe®を用いてタイプングした。SNP によって分類した各測定値の差は、遺伝子型が 3 群の場合は Kruskal-Wallis 試験で、2 群の場合は Mann-Whitney 試験で検定した。出現頻度の差は χ^2 検定で評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は 3 省庁による「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、本学の倫理委員会の承認を得た(本学倫理申請書受付番号 261)。その際に作成した説明書を用いて被験者全員の同意を文書で得た。

C. 研究結果

プロカテロール内服後の血清プロカテロール濃度中央値は、1 時間後が 131 pg/ml、2 時間後 125 pg/ml、4 時間後 78.8 pg/ml、7 時間後 43.7 pg/ml と推移した。(図 1)。

UGT1A1 *28 では内服 1 時間後のカリウムと内服前値の差 ($P=0.04$) で有意な相関を認めた。rs4148328 では内服 2 時間後の procatamol の濃度 ($P=0.04$)、内服 3 時間後の procatamol の濃度 ($P=0.04$)、内服 2 時間後のカリウムと内服前値の差 ($P=0.04$) でそれぞれ有意な相関を認めた。rs12052787 では、内服 2 時間後の手指震顫 ($P=0.03$)、内服 3 時間後の手指震顫 ($P=0.02$) で有意な相関を認めた。

どの SNP も薬物代謝諸指標で有意な相関は認めなかった。

ADRB2 と CYP3A4 の遺伝子多型は、プロカテロールのいかなる薬物代謝指標や生理的指標の変動値とも相関を示さなかった。

D. 考察

薬物代謝指標を測定するためプロカテロールの

薬物測定時間を 420 分に延長し、49 名の研究を行った。その結果、薬物代謝諸指標ではどの遺伝子多型においても有意な相関は認めなかった。しかし UGT1A1 では昨年と同様に様々な多型において、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。一方で CYP3A4 の関与は少ないと推定される。また ADRB2 は今年の検討でもプロカテロール内服後の生理的指標と相関を示さなかった。調査した二つの SNP が機能的変異であることに関して疑念感じさせる結果となった。

E. 結論

UGT1A1 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唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 横江徳仁, 山口悦郎, 西村眞樹, 高橋大輔, 八木健郎, 馬場研二: シンポジウム 7 気管支喘息の治療 2: 気管支拡張薬の代謝、効果及び副作用に関する遺伝学的研究. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 21 回) (2009 年 6 月, 岐阜)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

なし

2. 実用新案

なし

3. その他

なし

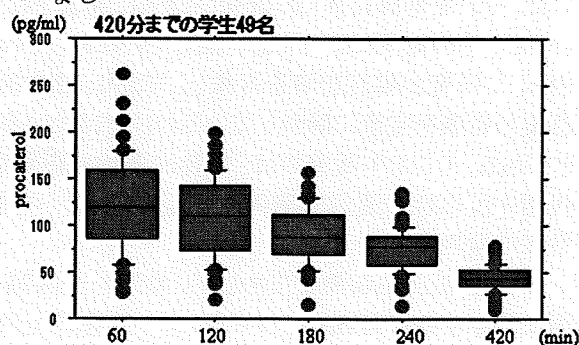


図 1 プロカテロール内服後の濃度推移

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：重症心身障害児（者）における気管支喘息の診断基準について

分担研究者 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

研究要旨

重症心身障害児（者）の気管支喘息を始めとするアレルギー性疾患の診断ならびに疫学的調査は行われていない。我々は入院中の重症心身障害児（者）について疫学的事項について調査を行うとともに、IgE、RAST、各種サイトカイン・ケモカインについて検討を行った。その結果、検査しえた66名中喘鳴のある者は14名、咳嗽のあるものは10名、陥没呼吸を呈する者2名であった。β2刺激薬への反応は殆ど全例で効果があった。合併症として水様性鼻漏が5例にみられた。IgEのカットオフ値を170IU/mlと定めると、12例中4例が高値を示した。これらの患者でRAST（ダニ、スギ）陽性（+2以上）の者は3例づつであった。その他のTh1、Th2サイトカインについては喘鳴群、非喘鳴群で有意差はなかった。

以上から、喘息の診断基準を作成するために更なる研究が必要であることが判明した。

研究協力者

荒川浩一 群馬大学大学院医学系研究科
小児科学教授
望月博之 東海大学医学部専門診療学系
小児科学教授
村松礼子 群馬大学大学院医学系研究科
小児科学
町田裕一 社会福祉法人希望の家
療育病院院長
田中宏子 社会福祉法人希望の家
療育病院診療部長

A. 研究目的

気管支喘息の病態が解明され、その治療法も確立した。しかしながら、その診断には特に乳幼児では苦慮することが多い。また喘鳴の多い疾患では喘息の診断で困難なことが多い。重症心身障害児（者）では喘鳴や陥没呼吸、咳嗽が多く、また気道過敏性の測定などは困難であり、正確な診断が求められていた。しかし、その頻度調査や喘息診断基準については検討されていない。そこで、重症心身障害児（者）についてその診断基準作成のために症状、病歴、免疫学的検査を行った。

（倫理面への配慮）

被験者の保護者には事前に検査の内容、意義等について説明し、自由参加であることを述べ、承諾を得た。

B. 研究方法と結果

i) アンケート調査

社会福祉法人希望の家療育病院の入院中の重症心身障害児（者）120名の家族や保護者に研究目的を説明し、書類にて家族から同意の得られた66名について性別、年齢、基礎疾患、家族歴、入所後の症状等の調査を行った（表1）。さらに一部は病棟医師からβ2刺激薬に対する反応性等の聴取も行った。

研究方法

- i) 年齢、性別などの調査
- ii) 基礎疾患、病歴と大島の分類の調査
- iii) 家族歴の調査（郵送によるアンケート）
- iv) 入所後の症状調査
- v) 気管切開、気道感染の有無
- vi) 血液検査

表1

ii) 血液検査

表2に示した項目について検討を行った。また、IgEやRAST（ダニ、スギ、カンジダ、ブドウ球菌）やTh1、Th2系サイトカインの測定も行った（表2）。

検査項目	
血算	免疫学的項目 IgG、IgA、IgM、IgE
生化学	RAST(ダニ、スギ、カンジダ、ブドウ球菌)
サイトカイン	IL-4、IL-5、IL-12、IL-13 TNF-α、IFN-γ等

表 2

C. 結果

i) 調査対象 (図 1) と患者のバックグラウンドは年齢は 8 歳から 67 歳におよび、平均 36.35 歳であり、30 歳代がもっとも多かった。性別は男性対女性は 49:51 でほぼ同数であった。重症心身障害の主要病因は図 2 に示すように出生前、出生時・新生児期、周産期以降で各々 3 分の 1 ずつであった (図 3)。また、重症心身障害児 (者) についての大島の分類では 1 が約 60% で 2、3、4 が各々 12、6、4% であった (図 4)。

3 等親以内の家族のアレルギー歴は図 5 のごとく、喘息 4%、アレルギー性鼻炎 15%、アトピー性皮膚炎 2%、食物アレルギー 3%、アナフィラキシー 0.24%、その他 3% であった。気道感染は 2~3 ヶ月に 1 回や 4 ヶ月に 1 回程度が各々 9%、22% であった (図 6)。

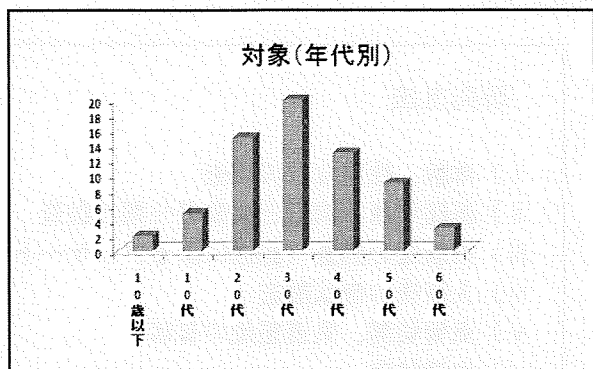
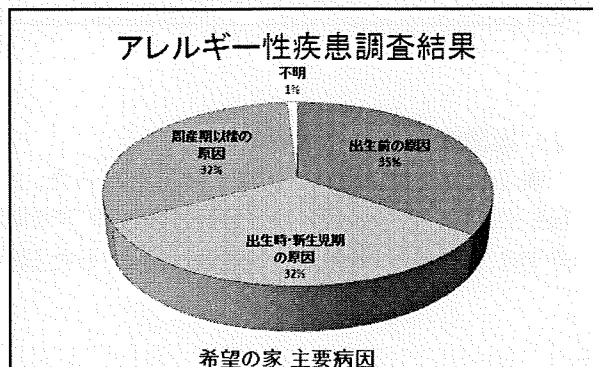


図 1



希望の家 主要病因

図 2

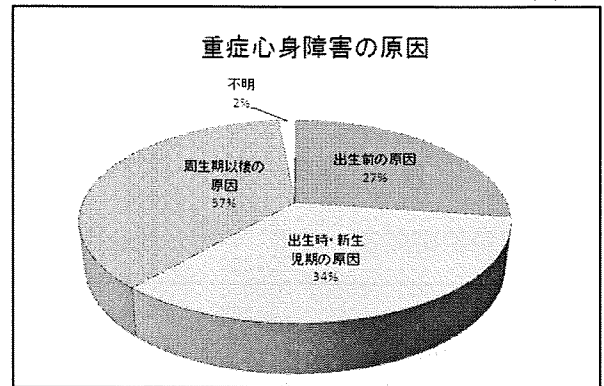


図 3

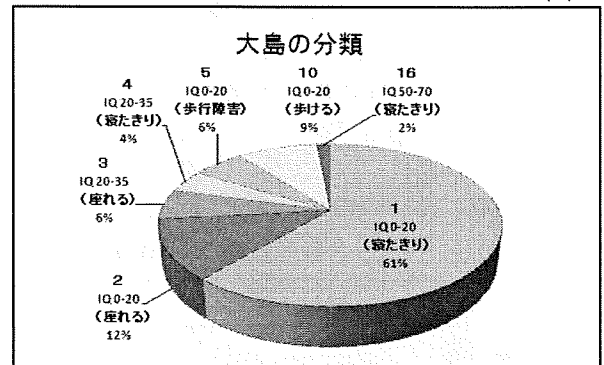


図 4

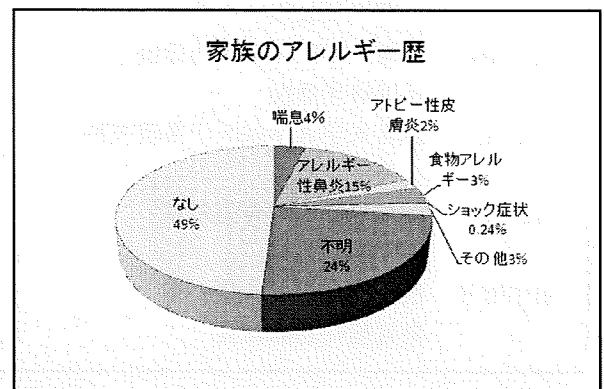


図 5

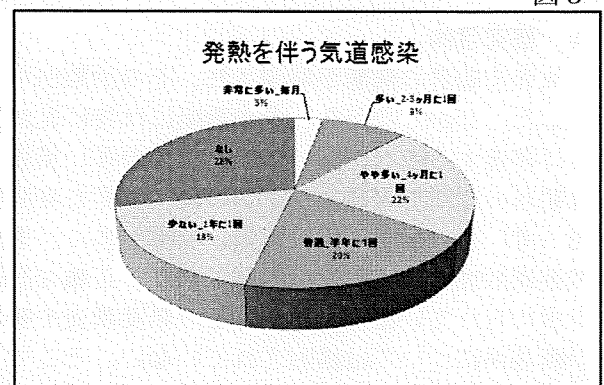


図 6

ii) 入所後の症状 (呼吸器)

図 7 に示すように、半数以上が症状はないが、呼吸困難を呈する者が 10 名、喘鳴 14 名であった。

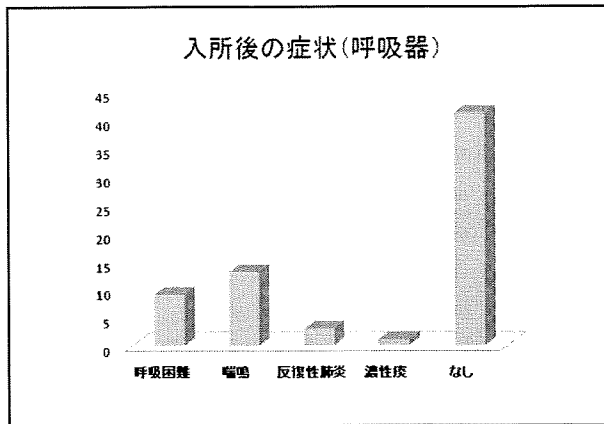


図 7

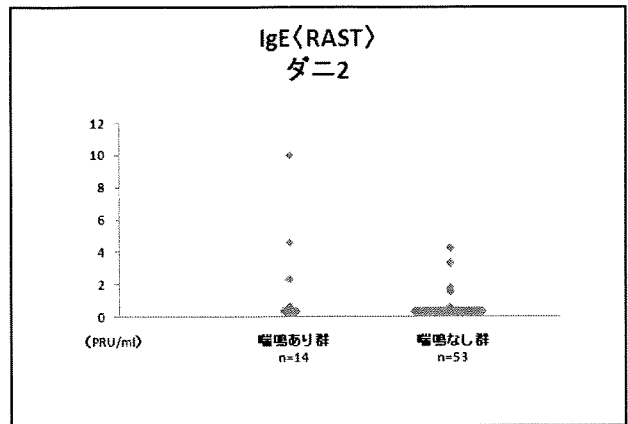


図 9

iii) 喘鳴のある患者についての検討 (表 3)
表に示すように、喘鳴を呈する患者は 14 名、そのうち咳嗽の多い患者は 10 名、陥没呼吸を呈する患者は 2 名であった。これらの患者について $\beta 2$ 刺激薬の投与を行ったところ、殆どの例で効果が得られた。また、合併症として水様性鼻漏が 5 例みられた。

家族歴	病歴	入所者氏名	喘鳴	咳嗽	陥没呼吸	$\beta 2$ の反応性 (服用後か 発症後か) (不明)	合併症	IgE (PRU/ml)	ダニ2 (PRU/ml)	スギ (PRU/ml)
喘息有	西1F	M. N.	+	-	-			110	± 0.34	± 0.34
喘息以外のアレルギー有	西1F	R. Y.	+	+	-	全例効果あり	水様性鼻漏	190	± 0.34	25.40
		M. I.	+	+	+			1400	± 0.34	± 0.34
	Y. O.	+	+	+			190	10.00	1.02	
	A. O.	+	+				14	± 0.34	± 0.34	
	西2F	S. S.	+	+			水様性鼻漏	110	± 0.34	± 0.34
アレルギーなし	西2F	N. S.	+	+			29	± 0.34	± 0.34	
		K. M.	+	+			92	4.60	4.27	
	西1F	Y. F.	+	+	-	水様性鼻漏	19	± 0.34	± 0.34	
目撃なし	西2F	C. M.	+	+		水様性鼻漏	45	± 0.34	± 0.34	
		T. S.	+	+	-	水様性鼻漏	140	0.66	0.95	
	西2F	K. I.	+	+	-		160	2.32	± 0.34	
		S. K.	+				69	± 0.34	± 0.34	
		E. N.	+			水様性鼻漏	150	± 0.34	± 0.34	

表 3

iv) IgE と RAST

14 名の患者 (喘鳴あり) についての IgE は 191.3 IU/ml であったが、喘鳴なしとの間に有意差はなかった (図 8)。また、RAST についてはダニ、スギを行ったが、これらについても両者の間に有意差はなかった (図 9、10)。

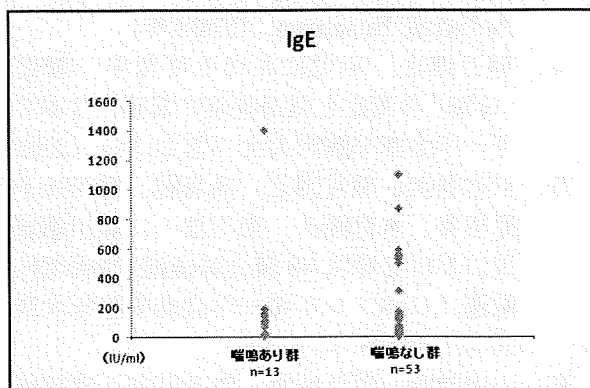


図 8

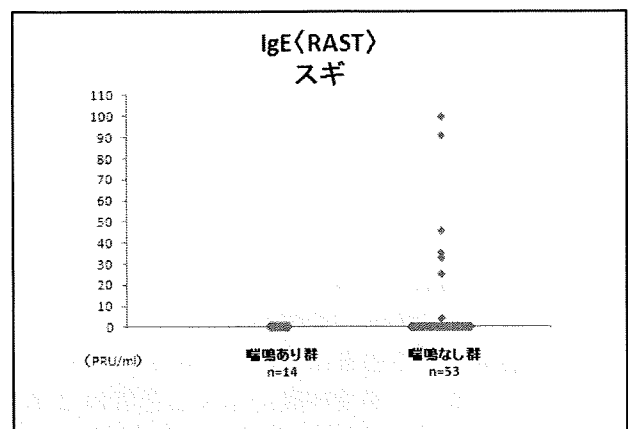


図 10

v) Th1、Th2 サイトカイン

これらについては現在成績を解析中である。

vi) 重症心身障害児 (者) における喘息の診断基準

心身障害を有していない児 (者) については既にガイドライン上にも掲載されているように、a) 喘鳴、b) 咳嗽、c) 呼吸困難が挙げられているが、これらが揃う患者はおらず、また IgE や RAST から診断基準を作成することが困難であり、さらに研究をすすめる予定である。

D. 考 察

乳幼児と高齢者を除いては喘息の診断が比較的容易とされている。重症心身障害児 (者) においては喘鳴を呈することも多く、感染の機会が多いため、咳嗽を呈することも頻繁にみられる。さらに種々の理由で陥没呼吸を呈することがあり、呼吸困難を訴える事ができない場合が多い。今回 66 名の重症心身障害児 (者) について気管支喘息の診断基準を作成するべく、家族ならびに医療関係者に疫学的事項について、書面による調査ならびに免疫学的検査を行った。しかし、母数が少ない

ためか、それとも他の理由のためか、従来の喘息診断基準である咳、喘鳴、呼吸困難を繰り返す患者数は少なかった。またこれらの患者で IgE 高値を示したり、通常の吸入性アレルゲンであるダニやスギに対する反応は陽性例は14例中4例であった。すなわちアトピー性疾患の患者はやや少なかった。また、典型的呼吸困難発作を呈するよりは、多量の喀痰による喘鳴・陥没呼吸・咳嗽を呈する患者の方が多かった。さらにこれら喘鳴のある患者ではβ2 刺激薬の使用はいずれも効果ありと判定されており、従来の診断基準による判定が困難であった。

今後さらに例数を増加させ、検討を行いたい。

一方、各種 Th1、Th2 サイトカインについて調査を行った。喘鳴群と非喘鳴群の間に有意な差はなし、今後のさらなる成績の検討を待ちたい。

E. 結 論

1. 66名の重症心身障害児(者)について、疫学的ならびに免疫学的検討を行った。
2. 喘鳴を呈する患者は14名、20.6%であった。
3. これらのうち陥没呼吸を呈する患者は2名であり、咳嗽が10名、14.5%に認められた。
4. β2 刺激薬の効果は14名、20.6%に認められたが、急速な呼吸器症状の改善なのか否かは不明であった。
5. 喘鳴を呈する患者の平均 IgE は 191.3IU/ml であった。
6. 喘鳴を呈する患者で RAST (ダニ) 2+以上の者が3名であった。
7. Th1、Th2 サイトカインについては現在検討中である。
8. 重症心身障害児(者)の喘息診断基準作成にはさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tadaki H, Arakawa H, Mizuno T, Suzuki T, Takeyama K, Mochizuki H, Tokuyama K, Yokota S, Morikawa A. : Double - Stranded RNA and TGF-α Promote MUC5AC Induction in Respiratory Cells. *The Journal of Immunology*. 182 : 293 - 300

(2009).

2. Wang j, Mochizuki H, Todokoro M, Arakawa H, Morikawa A. : Does Leukotriene Affect Intracellular Glutathione Redox State in Cultured Human Airway Epithelial Cells? *Antioxid Redox Signal*. 10 : 821 - 8 (2008).
3. Mayuzumi H, Ohki Y, Tokuyama K, Sato A, Mizuno T, Arakawa H, Mochizuki H, Morikawa A. : Age-Related Difference in the Persistency of Allergic Airway Inflammation and Bronchial Hyperresponsiveness in a Murine Model of Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 143 : 255 - 62 (2007).
4. Suzuki T, Arakawa H, Mizuno T, Muramatsu K, Tadaki H, Takizawa T, Mochizuki H, Tokuyama K, Matsukura S, Morikawa A. : Differential Regulation of Eotaxin Expression by Dexamethasone in Normal Human Lung Fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 38 : 707 - 14 (2008).

2. 学会発表

1. 萩原里実、只木弘美、望月博之、村松礼子、荒川浩一、森川昭廣. 小児の呼吸器疾患における呼気中 NO 濃度の測定. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第 57 回) (2007 年)
2. 小山晴美、望月博之、村松礼子、只木弘美、萩原里実、高見暁、水野隆久、荒川浩一、森川昭廣. 学童における肺機能検査と呼吸抵抗測定の意義. 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 (第 25 回) (2008 年)
3. Tadaki H, Mochizuki H, Muramatsu R, Hagiwara S, Takami S, Mizuno T, Arakawa H, Yokota S, Morikawa A. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy 6 to 12 year olds. The 4th Congress of Asian Society for Pediatric Research, (2008 年)
4. 望月博之. 小児における呼気中一酸化窒素 (eNO) の測定と気道炎症の評価. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 20 回) (2008 年)
5. 只木弘美、望月博之、高見暁、村松礼子、萩原里実、水野隆久、荒川浩一、森川昭廣. 小児における呼気 NO 値と肺機能・呼吸抵抗との関連. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 20 回) (2008 年)
6. 小山晴美、望月博之、只木弘美、高見暁、萩

原里実、村松礼子、水野隆久、荒川浩一. 学童における肺機能検査と呼吸抵抗測定の意義. 日本小児呼吸器疾患学会 (第 41 回) (2008 年)

7. 村松礼子. シンポジウム 2 「喘息治療・管理ガイドラインにおける治療目標を達成するために」 「気道炎症の評価を中心に」. 日本小児アレルギー学会 (第 45 回) (2008 年)

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末梢気道の閉塞を示す患者に関する研究

分担研究者 海老澤 元宏 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

研究要旨

末梢気道狭窄病変(%V50<70%)を有する患児に対して、粒子径の大きいFP-DPI(3.3 μ m)使用群で粒子径のより小さいHFA-BDP(1.1 μ m)へ変更することで末梢気道病変の改善がみられるかどうかの臨床的検討を行った。エントリーできた症例は20例(男児15例、女児5例)であった。結果は両群間に有意差はなく、小児で使用する用量ではFPもBDPも同等の効果を示した。末梢気道病変とSNPsに関してはIL-13(Arg110Gln)において、GG、AG、AAの割合は%V50<70%群(n=30)で33.3%、36.7%、30.0%、%V50>80%群(n=34)で58.8%、32.4%、8.8%とカイ2乗検定でp<0.05にて有意差を認めた。末梢気道病変は遺伝的背景を持つ可能性が示唆された。末梢気道病変をCTによる画像的に評価する事に関しては、吸気条件での平均肺野濃度やLAAの測定は小児においても末梢気道病変を示すことが示唆された。

研究協力者

富川 盛光 国立病院機構相模原病院小児科 医師
新実 彰男 京都大学大学院医学研究科
内科学講座呼吸器内科学 准教授

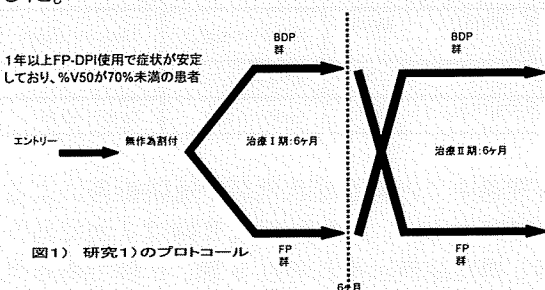
A. 研究目的

成人気管支喘息患者の中でも、小児期に喘息に罹患し一度寛解した人たちの特徴は、小児期において呼吸機能で%V50の低下など、既に末梢気道狭窄を示していた例が多くみられ、また、運動誘発喘息にみられるように気道過敏性が亢進している例も多くみられる。末梢気道病変を有する小児気管支喘息患児の特徴を知るために以下の3つの研究を行った。

- 1) 末梢気道の狭窄病変を有する(%V50の低下など)小児気管支喘息患児に対する吸入ステロイド(ICS)の粒子径の違い(fluticasone dipropionate-dry powder inhaler (FP-DPI)の粒子径3.3 μ m、hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate (HFA-BDP)の粒子径1.1 μ m)による治療反応性の違いについてクロスオーバー試験にて前向きに検討する。
- 2) 末梢気道病変を有する児の背景因子について遺伝的背景(SNPs解析)、ICS投与開始時期・投与期間など検討する。
- 3) 胸部CTを用いた末梢気道病変を有する小児期発症喘息患児でのリモデリングの検討を行う。

B. 研究方法

1) 国立病院機構相模原病院小児科を受診している患者で以下の項目を満たすものを対象とした。6歳以上の小児気管支喘息患者で、1年以上FP-DPIを使用中の症状の安定した肺機能測定が可能で、%V50が70%未満、かつ β 2刺激薬吸入後のFEV1.0の増加率が12.5%以上又は増加量200ml以上を示す患者。同意取得後無作為割付を行い、FP(50-200 μ g/day)→BDP(同量)群(I群)と、BDP→FP群(II群)の2群に分け、6ヵ月後に薬剤を変更し、計12ヶ月経過観察を行う。エントリー時に患者背景、気道の可逆性等について測定する。2ヵ月毎の定期受診に日記による症状の確認と、肺機能検査を行った。気道過敏性試験は必須項目とし、薬剤切り替えの6ヶ月時、検査終了時に測定した。



- 2) 末梢気道閉塞患児群と、年齢を合わせた末梢気道閉塞のない患児を対照群に、同意を得られ

た児に対して SNPs 解析を岐阜大にて Invader assay にて行った。

3) 末梢気道閉塞患児群と、年齢をあわせた末梢気道閉塞のない患児を対照群に、同意を得られた児に対して胸部 CT を行い、high-resolution CTHRCT (4列) (SIEMENS 社) を用いて最大吸気・最大呼気での2回撮影した。放射線の被曝量を減らすため、全肺野の撮影ではなく、気管分岐部上下4cmの撮影とした。CT データ匿名化を行い、京都大学呼吸器科で解析を行った。解析は気管分岐部と分岐部上下3cmの3スライスでの平均値を用いた。平均肺野濃度 (MLD) と low attenuation area (LAA) に関して肺機能検査との相関をみた。

(倫理面への配慮)

この研究は、全て国立病院機構相模原病院の倫理委員会にて承認され実施している。

C. 研究結果

研究1) についてエントリー症例は20例 (男児15例、女児5例)、平均年齢は12.7歳 (8-22歳)、全例アトピー型喘息である。喘息罹病期間は9.2年 (5-18年) で治療を加味した重症度は軽症持続型が8例、中等症持続型が10例、重症持続型は2例であった。無作為割付によりI群は11例、II群は9例であった (表1)。

表1. 研究1) の患者背景

	I群	II群
例数	11	9
平均年齢 (歳) (range)*	14.4 (8-22)	10.7 (8-12)
男女比	2.67	3.5
平均罹患者数 (年) (+/-SEM)	10.5 (+/-1.3)	7.6 (+/-0.7)
重症度	重症持続型	1
	中等症持続型	5
	軽症持続型	5
治療薬 平均IXΣ投与量 (μg) /日	140	117
平均 AchPC20 (μg/ml) (+/-SEM)	6490 (+/-2292)	3938 (+/-1350)
平均%FEV1.0 (%) (+/-SEM)	85.6 (+/-2.7)	79.0 (+/-2.4)
平均%V50 (%) (+/-SEM)	56.0 (+/-2.4)	54.0 (+/-2.8)

研究途中での喘息症状増悪や通院拒否によるドロップアウトは、I群は2例、II群は3例であり、解析し得た症例はそれぞれ9例、6例であった。呼吸機能の変化は primary endpoint である%V50の平均についてはI群 55.1→58.0→59.7%、II群 52.8→57.0→60.8%であった (図2)。FP 投与期間、

BDP 投与期間をそれぞれまとめるとI群 57.9→59.1%、II群 55.9→60.7%であり、いずれにおいても有意差を認めなかった (図3)。

6ヶ月ごとの%FEV1.0、AchPC20 に関しては有意な変化はみられなかった。

図2. %V50のI群、II群での変化

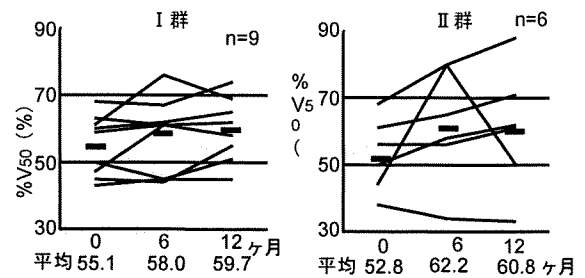
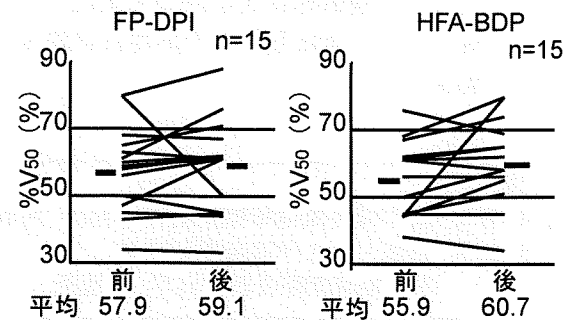


図3. %V50のFP-DPI、HFA-BDP まとめた投与期間前後での比較



研究2) について参加の同意が得られ、かつ解析し得た症例は全部で80例、このうち、%V50<70%群は30例、%V50>80%群は34例で、この2群間での比較を行った。その背景は表2に示す。平均年齢で%V50<70%有意に年齢が高かったが、その他の背景因子には有意差はなかった。

表2. 研究2) の患者背景

	%V50<70	%V50>80	統計
症例数	30	34	
平均年齢	11.7	9.9	p=0.045
男女比	26:4	23:11	n.s.
平均発症年齢 (歳)	2.50	2.74	n.s.
ICS 開始平均年齢 (歳)	7.93	6.85	n.s.
発症から ICS 開始までの期間 (年)	3.86	3.24	n.s.
平均入院回数 (/人)	1.87	1.45	n.s.
平均重積回数 (/人)	0.37	0.38	n.s.

IL-13(Arg110Gln)において、GG, AG, AAの割合は%V50<70%群 (n=30) で33.3%, 36.7%,

30.0%、%V50>80%群 (n=34) で 58.8%, 32.4%, 8.8% とカイ 2 乗検定で $p<0.05$ にて有意差を認めた(表 3)。他の測定した TGF- β 1 (T-509C)、MIF (C-173G)、IL-4R α (Val50Ile)、IL-12 β (C3757T) では特に有意差を持たなかった。

表 3. IL-13(Arg110Gln)と%V50 の関係

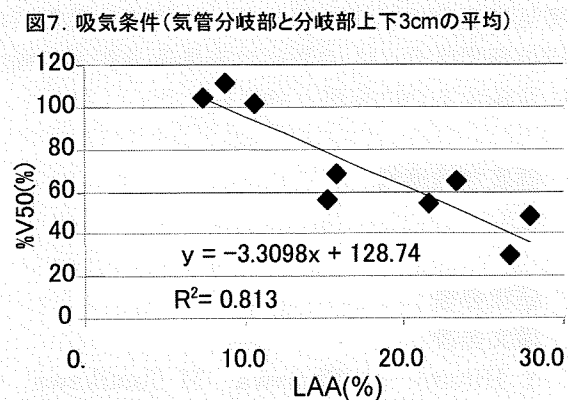
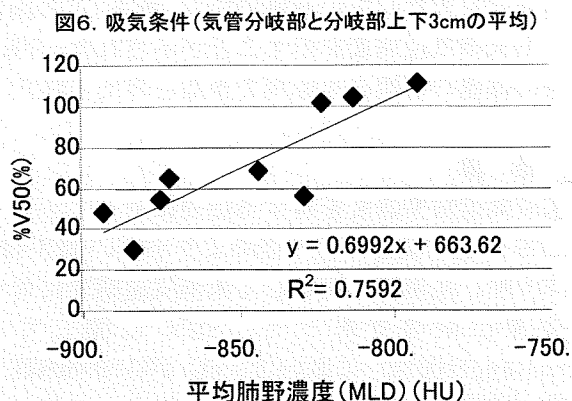
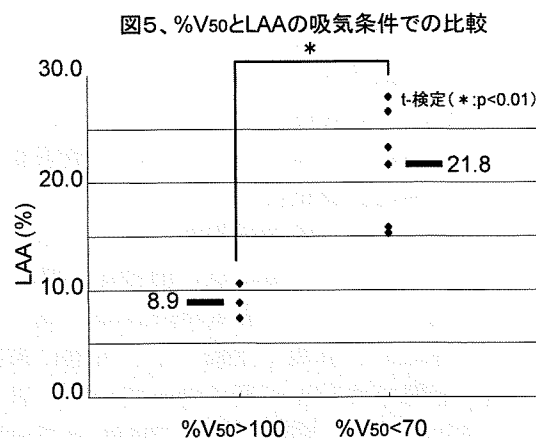
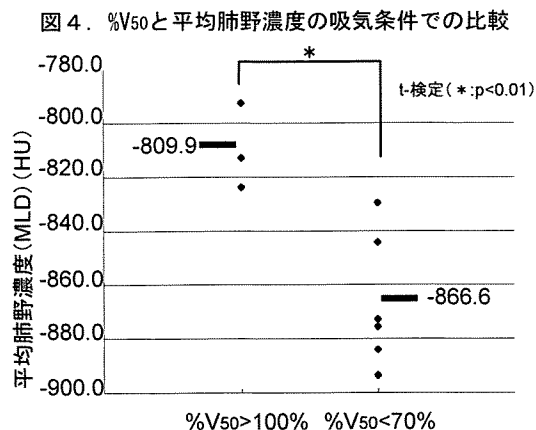
IL-13		GG	AG	AA	計
Arg110Gln	V50<70	10	11	9	30
P=0.047	V50>80	20	11	3	34
	計	30	22	12	64

研究 3) に関しては同意を得られた 11 症例中解析の終了した 9 例について検討した。例数が少なく、統計的な解析はできていないが、平均年齢、平均発症年齢、気道過敏性はほぼ同じであった(表 4)。

表 4. CT 撮影した症例の患者背景

	%V50<70%	%V50>100%
例数 (男児:女児)	6 (5:1)	3 (0:3)
平均年齢	12	13
アトピー型: 非アトピー型	7:0	3:1
平均発症年齢	2.7	2.3
平均入院回数	3	1.8
Ach PC20 ($\mu\text{g/ml}$)	13048	12047

%V50 で 2 群に分けて検討すると、平均肺野濃度は %V50>100% で -809.9HUS、%V50<70% で -866.6HUS と有意に高かった(図 4)。また、LAA に関しても %V50>100% で 8.9%、%V50<70% で 21.8% と %V50>100% で有意に低かった(図 5)。平均肺野濃度も LAA も %V50 との相関をみると、吸気条件で平均肺野濃度は %V50 と有意な正の相関を、LAA は %V50 と有意な負の相関を示した(図 6、7)。



D. 考 察

%V50 の変化は 6 ヶ月までで比較すると、FP 投与期間、BDP 投与期間いずれにおいても、改善傾向はあるが、成長障害を認めない ICS 通常量での末梢気道病変に対する効果は同等であると考えられた。成人では高用量では BDP の方が優れているという評価があるが小児での通常量では差を認めないという結果であった。SNPs 解析については、現時点で IL-13(Arg110Gln)において GG が%V50>80%群で有意に出現頻度が高いことが示され、末梢気道閉塞を示す児は、ある程度遺伝的背景と関連があることが示された。CT に関しては、末梢気道閉塞により肺胞の含気が増える、CT 値が低くなり、平均肺野濃度は低下する。今回の我々のデータも平均肺野濃度は吸気時の%V50 と正の相関を示し、%V50 の 2 群間で比較すると有意に末梢病変のある症例では平均肺野濃度が低くなっていた。また、LAA に関しては末梢気道閉塞が存在するとエアトラップにより、CT 値の低い面積比が高くなる。今回の我々のデータも吸気時の%V50 と負の相関を示し、%V50 の 2 群間で比較すると有意に末梢病変のある症例では LAA が高くなっていた。以上より、小児においても肺機能検査で%V50 にて末梢気道病変をきたしている患児では、胸部 CT の画像上でも末梢気道病変を示すことが示された。今後、治療の経過の指標にも応用できると考えられた。

E. 結 論

末梢気道狭窄病変を有する患児に対して小児での ICS の通常量では粒子径のより小さい HFA-BDP は FP-DPI 使用群に比較して末梢気道病変に対する効果は同等であった。SNPs に関しては IL-13(Arg110Gln) において、GG が%V50>80%群で有意に出現頻度が高いことが示された。CT での末梢気道病変の評価に関して、小児でも吸気時の平均肺野濃度や LAA の測定は末梢気道病変を画像的に評価するのに有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Y Hitomi, M Ebisawa, M Tomikawa, T Imai, T Komata, T Hirota, M Harada, M Sakashita, Y Suzuki, N Shimojo, Y Kohno,

K Fujita, A Miyatake, S Doi, T Enomoto, M Taniguchi, N Higashi, Y Nakamura and M Tamari : Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124 : 779-785 (2009).

2. M Harada, T Hirota, A I Jodo, S Doi, M Kameda, K Fujita, A Miyatake, T Enomoto, E Noguchi, S Yoshihara, M Ebisawa, H Saito, K Matsumoto, Y Nakamura, S F Ziegler, and M Tamari : Functional analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 40 : 368 - 74 (2009).
3. Motohiro Ebisawa : How to Cope with Allergic Diseases at Schools in Japan From the standpoint of a pediatric allergist. *Japan Medical Association Journal.* 52 : 164 - 167 (2009).

2. 学会発表

1. M Ebisawa : Japanese asthma guideline. The Allergy and Immunology Society of Thailand. (2009年4月, Bangkok, Thailand)
2. M Ebisawa, C Sugizaki : Prevalence of allergic diseases during first 7 years of life in Japan. 2010 AAAAI Annual Meeting. (2010年3月, New Orleans, LA, USA,)
3. 柳田紀之, 富川盛光, 黒坂了正, 佐藤さくら, 井口正道, 小俣貴嗣, 今井孝成, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : ブデソニド懸濁液の気管支喘息中発作に対する治療効果 (第一報). 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第21回) (2009年6月, 岐阜)
4. 富川盛光, 宇都宮朋宏, 柳田紀之, 井口正道, 小俣貴嗣, 今井孝成, 宿谷明紀, 海老澤元宏 : 2. 末梢気道狭窄を有する小児気管支喘息児に対する HFA-BDP の有用性に関する検討—最終報—. 日本アレルギー学会秋季学術大会 (第59回) (2009年10月, 秋田)
5. 宇都宮朋宏, 柳田紀之, 佐藤さくら, 井口正道, 小俣貴嗣, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀,

海老澤元宏：3. 乳幼児持続型喘息患者へアドオンしたブデソニド吸入懸濁液の中止方法の検討. 日本アレルギー学会秋季学術大会(第59回)(2009年10月, 秋田)

6. 人見祐基, 海老澤元宏, 富川盛光, 今井孝成, 小俣貴嗣, 広田朝光, 原田通成, 鈴木洋一, 下条直樹, 河野陽一, 玉利真由美：5. NLR family 遺伝子多型と食物アナフィラキシーとの関連解析. 日本アレルギー学会秋季学術大会(第59回)(2009年10月, 秋田)

7. 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 杉崎千鶴子, 井口正道, 今井孝成, 富川盛光, 田知本寛, 斎藤明美, 安枝浩, 海老澤元宏：115. アレルギーマーチの進展因子と予防に関する研究(第2報). 日本小児アレルギー学会(第46回)(2009年12月, 福岡)

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：小児アレルギー疾患の治療選択テラーメイド化に関する研究

分担研究者 藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院臨床研究部 部長

研究要旨

小児アレルギー疾患の治療選択に際して、非侵襲的で簡便なバイオマーカーを利用した診断指針の確立が求められている。そこで、食物アレルギー患者における経口負荷試験誘発症状の予測因子の解析、気管支喘息患者における末梢気道炎症の新規マーカー、肺胞 NO の解析を行った。まず、食物アレルギーの経口負荷試験結果（鶏卵 293 回、牛乳 144 回、小麦 128 回）と特異 IgE 抗体、ヒスタミン遊離試験 (HRT) のデータより、「安全な」負荷試験結果の予測因子を探索した。誘発症状のアウトカムを軽症（陰性または皮膚症状のみ）と重症（皮膚以外または多臓器の誘発症状）の 2 分類で解析すると、軽症と予想される因子は、鶏卵では 1) 年齢が 3-5 才 2) オボムコイド特異 IgE \leq クラス 2 3) HRT 陰性 4) アナフィラキシー既往無し、牛乳では 1) 牛乳特異 IgE \leq クラス \leq 1 (2 才以下)、 \leq 3 (3 才以上) 2) HRT 陰性 3) アナフィラキシー既往無し、であった。小麦は 1) 小麦特異 IgE \leq クラス \leq 3 (6 才以上) 2) HRT 陰性 3) アナフィラキシー既往無し、となった。食物経口負荷試験はときに重篤な反応が誘発されるため、現在は、体制の整った施設でのみ実施可能だが、本研究で明らかとなった予測因子を適応することにより、一般診療所で安全に実施可能な症例を分別できると考えられ、負荷試験のさらなる普及が期待される。

次に、呼気 NO \geq 30ppb の高値を示す喘息患者 40 名を対象に、肺内 NO 動態の非線形モデル (The Högman and Meriläinen algorism) を適応して、肺胞 NO (末梢性 NO) を算出、臨床経過との関連を解析した。Impulse oscillometry (IOS) による気道抵抗測定も行った。呼気流速 50ml/s の標準的測定法による呼気 NO 濃度では症状安定群と不安定群の間に差は認めなかったが、肺胞 NO は不安定群で有意に高値であった。また、IOS でも不安定群で末梢気道マーカーが高値を示した。モデル化解析を応用することで、喘息病態の首座である末梢気道の炎症が同定可能となり、よりの確な抗炎症療法の選択を可能とする。

研究協力者

長尾みづほ	国立病院機構三重病院臨床研究部
徳田 玲子	国立病院機構三重病院臨床研究部
平口 雪子	国立病院機構三重病院臨床研究部
細木 興亜	国立病院機構三重病院臨床研究部
谷田 寿志	国立病院機構三重病院臨床研究部

A. 研究目的

小児アレルギー疾患の治療選択に際して、非侵襲的で簡便なバイオマーカーを利用した診断指針の確立が求められている。

食物アレルギーについては、最終診断は経口負荷試験によって行われる。とくに、すでに除去食を行っている患者において耐性が獲得されたかどうかの診断には負荷試験が必要である。しかし、負荷試験ではしばしば重篤な誘発症状をおこすことがあり、設備の整った専門病院でしか行えない

のが現状である。一方、患者数は多数で、適切な食物アレルギー診断普及へのニーズは高いため、専門病院以外でも安全な負荷試験が可能とする方策も必要である。そのためには、重篤な反応は起こりにくいと予想され、一般診療所でも負荷試験が可能と考えられる例と、重篤な誘発反応の危険性があるために専門病院で負荷を行うべき症例について、事前に鑑別できることが望ましい。そこで、本研究では、現存の臨床検査を組み合わせることによって、その予測が可能かどうかを検討した。

一方、気管支喘息の抗炎症療法の適応では気道炎症のマーカーとして呼気 NO が臨床応用されるようになってきた。呼気 NO 高値は吸入ステロイドの反応性を予測し、低下すると薬剤の減量を考えることができる。しかし、中には高値でも無症状である例があり、データ解釈に苦慮することも少

なくない。そこで、我々は肺における NO 産生のモデル化で部位別 NO 濃度の推定して、治療対象となる末梢気道の炎症をよりの確に検出できる可能性を見いだした。気道炎症評価のさらなるテーラーメイド化が期待できる手法である。

B. 研究方法

1) 食物アレルギーにおける負荷試験結果を予測するマーカーの探索

三重病院で食物経口負荷試験を行った 273 名を対象とした。負荷試験はのべ 1046 回(男:女 195:78)で、加熱鶏卵 197 名、293 回、牛乳 96 名、144 回、小麦 80 名、128 回における誘発反応と、特異 IgE 抗体、ヒスタミン遊離テスト (HRT)、食物アレルギーを中心とする病歴との関連を解析した。負荷試験が一般診療所で可能か、専門病院で行うべきかを予測する目的で、負荷試験による誘発症状は通常陽性か陰性の判定ではなく、軽症(陰性または皮膚か粘膜症状のみ)、重症(皮膚以外の臓器症状やアナフィラキシー(多臓器症状)を呈した)に分類した。統計的解析は負荷試験の反応を従属変数、病歴、検査所見などを説明変数とした多重ロジスティック回帰解析を用いた。

2) 呼気 NO 濃度のモデル解析

アレルギー外来通院中で呼気 NO を測定し 30 以上の高値を認めた喘息患者 40 名を対象に、半年以上完全に無発作の状態の患者を“安定群”、軽症を含め何らかの発作を認める患者を“不安定群”と分類した。アメリカ呼吸器学会・ヨーロッパ呼吸器学会 (ATS/ERS) 標準法による呼気流速 50ml/s での測定に加え、さらに 3 つの呼気流速(低流速、中流速、高流速)で NO を測定した。そして、呼気 NO 濃度が呼気流速に依存する原理に基づいて肺における NO 動態の非線形モデルを仮定した Högman と Meriläinen のアルゴリズム (Respir Med 2002; 96:24-30) を適用して、肺胞 NO 濃度 (CaNO), 気道壁 NO 濃度 (CawNO), NO 拡散能 (DawNO), 最大 NO 流量 (JawNO) を算出した。同時に、impulse oscillometry も行い、全気道抵抗 R5、中枢気道抵抗 R20、末梢気道パラメーターとされる低周波リアクタンス積分値 AX と共振周波数 Fres を測定した。統計的解析は各測定値の群間の差をノンパラメトリック法で比較するとともに、臨床経過の安定、不安定を従属変数、NO と IOS の測定値を説明変数とした多重ロジスティック回帰解析を用いた。

(倫理面への配慮)

研究計画は国立病院機構三重病院倫理審査委員会にて承認を受け、被検者には説明・同意を得た。

C. 研究結果

1) 食物アレルギーにおける負荷試験結果を予測するマーカー

A. 鶏卵

加熱卵による負荷試験結果とオボムコイド特異 IgE 抗体 (OM-IgE) との関係を検討したところ、誘発症状が重症であるほど OM-IgE が高値であることが観察された (図 1)。

これを年齢別で検討すると (図 2)、0~2 歳ではクラス 1 以上で 96%、3~5 歳ではクラス 3 以上で 89%、6 歳以上ではクラス 2 以上で 100%が重症の反応を起こしていた。3~5 歳ではクラス 2 以下ならば重症反応を起こす可能性が比較的少ないと言えたが、6 歳以上では逆にその閾値が低下していた。これは鶏卵アレルギーの多くは 5 才頃までに耐性を獲得することが多いが、6 歳を越えて負荷試験を受ける場合は除去を続けていても耐性獲得が期待できないが多く残っているためと考えられた。

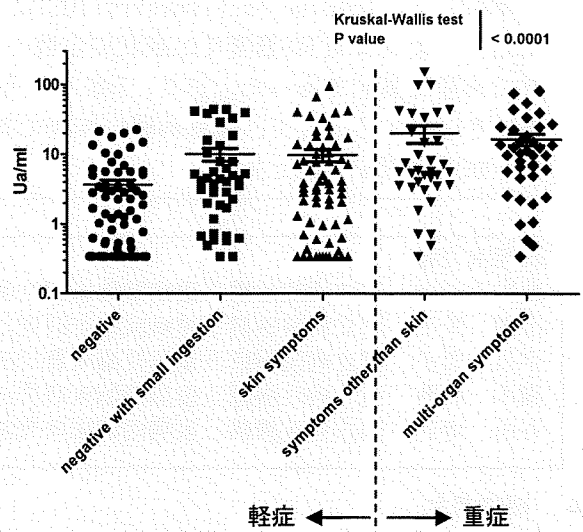


図 1 鶏卵負荷試験による誘発症状とオボムコイド特異 IgE 抗体

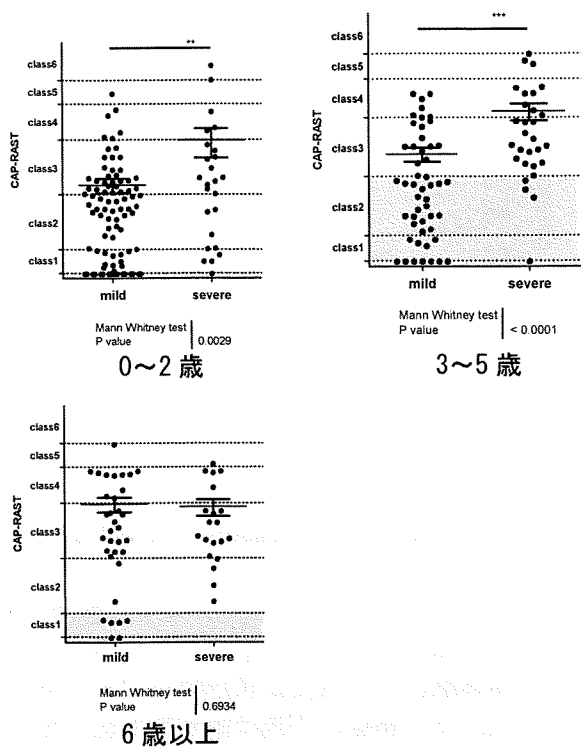


図2 鶏卵負荷試験による誘発症状とオボムコイド特異 IgE 抗体：年齢別の検討

次に、OM-IgE と卵白 HRT との組み合わせを検討した。すると、卵白 HRT が陰性かつ OM-IgE クラス 2 以下であると、負荷試験による誘発症状が軽症である例が約 96% となり、高い確率で軽症を予測できると考えられた (表 1)。

表 1 鶏卵負荷試験による誘発症状とオボムコイド特異 IgE 抗体・卵白 HRT の関連

検査データの組み合わせ			負荷試験		合計	軽症である確率
			軽症	重症		
卵白 HRT	陰性	OM IgE クラス 2 以下	47	2	49	96%
		OM IgE クラス 3 以上	18	7	25	72%
	陽性	OM IgE クラス 2 以下	49	14	63	78%
		OM IgE クラス 3 以上	57	45	102	56%

多重ロジスティック回帰解析では説明変数を年齢、性別、卵白 HRT、OM-IgE、他の食物アレルギー (牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ等)、アナフィラキシーの既往 (いずれの食物に対しても)、口腔アレルギー症候群、他のアレルギー疾患合併などとする、負荷試験における重症の誘発症状はアナフィラキシー既往、OM-IgE クラス 3 以上がそれぞれオッズ比 4.5, 3.1 で有意であった。アナフィラキシー既往を除外すると OM-IgE クラス 3 以上、卵白 HRT 陽性がオッズ比 3.7, 1.3 で有意となった。

B. 牛乳

牛乳による負荷試験結果と牛乳特異 IgE 抗体 (牛乳 IgE) との関係を検討したところ、誘発症状が重症であるほど牛乳 IgE が高値であることが観察された (図 3)。

これを年齢別で検討すると (図 4)、0~2 歳ではクラス 1 以上で 100%、3~5 歳ではクラス 3 以上で 84%、6 歳以上ではクラス 3 以上で 100%が重症の反応を起こしていた。

次に、牛乳 IgE と牛乳 HRT との組み合わせを検討した。すると、牛乳 HRT が陰性かつ牛乳 IgE クラス 2 以下であると、負荷試験による誘発症状が軽症である例が約 93% と、比較的高い確率で軽症を予測できると考えられた。

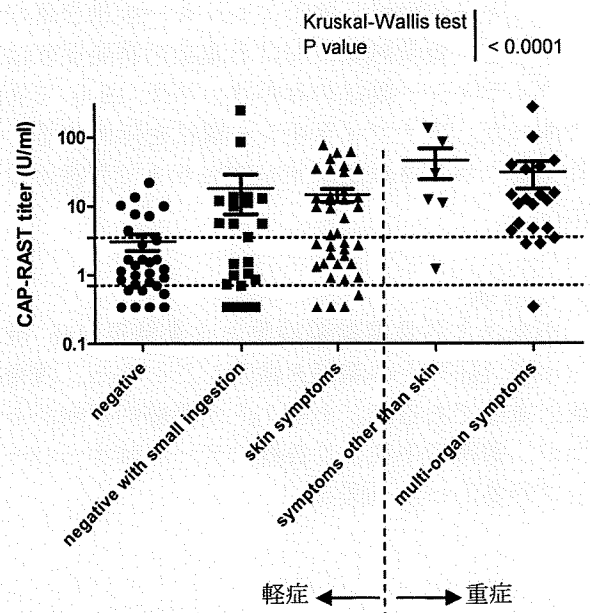


図3 牛乳負荷試験による誘発症状と牛乳特異 IgE 抗体

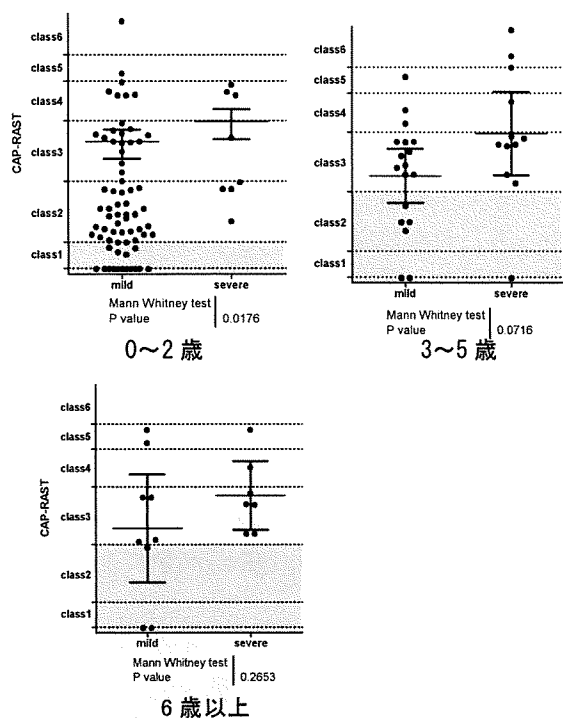


図4 牛乳負荷試験による誘発症状と牛乳特異 IgE 抗体：年齢別の検討

多重ロジスティック回帰解析では説明変数を年齢、性別、牛乳 HRT、牛乳 IgE、他の食物アレルギー（鶏卵、小麦、大豆、ピーナッツ等）、アナフィラキシーの既往（いずれの食物に対しても）、口腔アレルギー症候群、他のアレルギー疾患合併などとすると、負荷試験における重症の誘発症状はアナフィラキシー既往のみがオッズ比 19.5 で有意であった。アナフィラキシー既往を除外すると牛乳 IgE クラス 3 以上がオッズ比 6.4 で有意となった。

C. 小麦

小麦による負荷試験結果と小麦特異 IgE 抗体（小麦 IgE）との関係を検討したところ、誘発症状が重症であるほど小麦 IgE が高値の傾向があったが、鶏卵や牛乳より各群のデータはオーバーラップが多かった（図 5）。

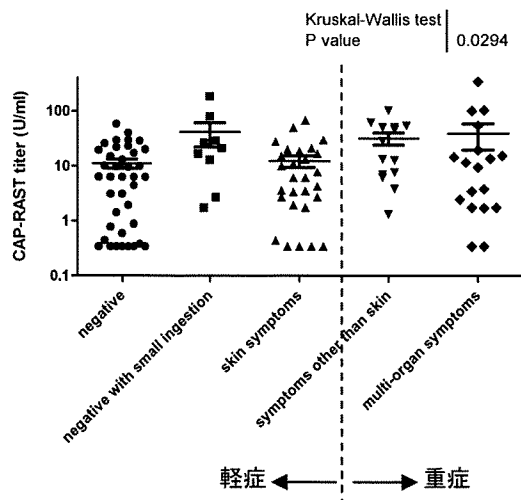


図5 小麦負荷試験による誘発症状と小麦特異 IgE 抗体

小麦 IgE と小麦 HRT との組み合わせの検討では、小麦 HRT が陰性かつ小麦 IgE クラス 3 以下であると、負荷試験による誘発症状が軽症である例が約 77%であった。軽症の予測は鶏卵や牛乳に比べてやや困難と考えられた。

多重ロジスティック回帰解析では負荷試験における重症の誘発症状はアナフィラキシー既往のみがオッズ比 5.2 で有意であった。アナフィラキシー既往を除外すると小麦 HRT 陽性がオッズ比 2.6 で有意となった。

2) 呼気 NO 濃度のモデル解析

呼気 NO が 30~100ppb の症例を検討したところ、安定群と不安定群の間で差を認めなかった。しかし、肺胞 NO 濃度 (CaNO) は不安定群で有意に高値であった（図 6）。

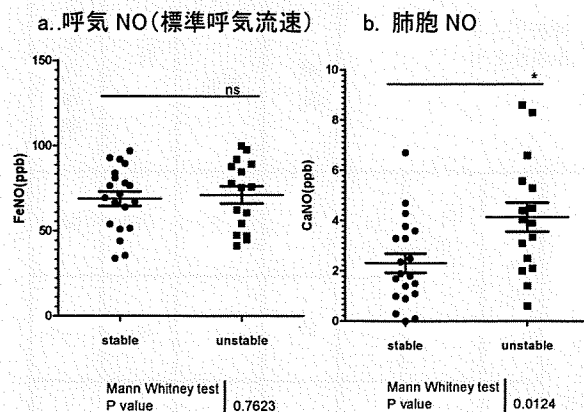


図6 呼気 NO 高値例（30-100ppb）における肺胞 NO

IOS のパラメーターで検討すると、全気道抵抗を表す R5、中枢気道抵抗を表す R20 は安定群と不