

200934 007 B

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19年度～21年度
総合研究報告書

研究代表者 近藤直実

平成22(2010)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 (研究代表者 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 (分担研究者 近藤直実) -----	51
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 (分担研究者 秋山一男) -----	55
3. 重症持続型喘息の臨床背景と吸入ステロイド反応性予測因子の 臨床的・遺伝学的検討 (分担研究者 大田 健) -----	61
4. 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) -----	69
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 (分担研究者 山口悦郎) -----	73
6. アレルギー疾患における炎症マーカーと基礎疾患を有する患者の 喘息診断について (分担研究者 森川昭廣) -----	77
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 (分担研究者 海老澤元宏) -----	81
8. 小児アレルギー疾患の予後予測因子の確立に関する研究 (分担研究者 藤澤隆夫) -----	87
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 (分担研究者 河野陽一) -----	95
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 (分担研究者 松井永子) -----	101

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	107
---------------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別冊 -----	119
-----------------------	-----

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）
総合研究報告書
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

研究代表者 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ー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。この3年間において、本研究から、画期的成果がいくつか得られた。

(1) アレルギーの原因・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キットが確立でき応用できた。

(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、有用性が確認できた。

(4) 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。

(5) 以上により「アレルギー(特に、小児気管支喘息)のテーラーメイド治療管理ガイドライン」が確立できた。

(6) 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、医療費の節減に基づいて社会問題の解決が図れる。

分担研究者

秋山 一男	(独) 国立病院機構相模原病院 院長 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内科学講座 呼吸器・アレルギー内科 教授
森川 昭廣	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
松井 永子	岐阜大学医学部附属病院 小児科 講師

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「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドライン（主に気管支喘息）」を確立し発行することである。

B. 研究方法

(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い、臨床応用した。

(2) 環境要因（アレルゲン、要因）（リスク）の質と量の診断法の確立を行った。

(3) 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・病態に合致したテー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ー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。

(4) 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、臨床応用した。

(5) 次に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、患者の治癒軽快率の向上、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。

(6) 以上をもとに「アレルギー（特に、気管支喘息）のテーラーメイド治療管理ガイドライン」を確立した。

(7) 研究の流れ図を図 1 に示した。

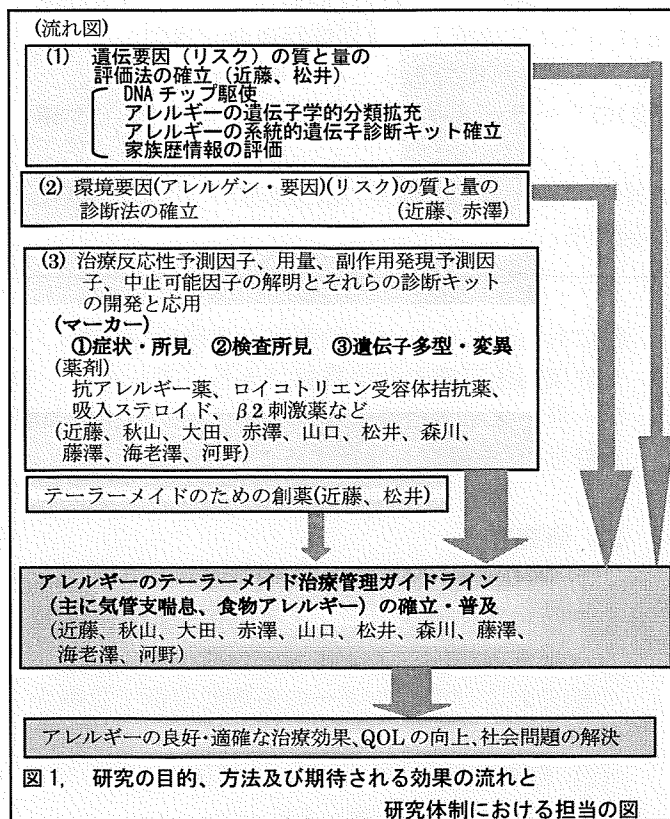


図 1

(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」等の規定に基づいての審査委員会の議を経て行われる。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を十分に説明し理解(インフォームドコンセント)を得た上で試験に参加、検査、採血、採尿等が行われた。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され、臨床応用した(松井、近藤)。

(2) 環境要因(アレルゲン、要因)(リスク)の質と量の診断法の確立のため、特にウイルス感染誘導アレルギー発症に関して、ウイルス感染を受ける側の生体要因との関連が最も重要であることが明らかとなった。つまり、RS ウイルス(RSV)感染時の Th1,Th2 サイトカインバランスをみると、感染初期に IFN-γ 産生量が低下しており、Th2 優位に傾いていることが明らかになった。また、尿中ロイコトリエン排泄量では、感染初期に排泄が増加している傾向がみられた。遺伝子多型の検討では、RSV 陽性で、喘鳴を認めた症例の中には、気管支喘息患者と同様の遺伝子多型を有する症例がみられ、RSV 感染により喘鳴をきたしやすい症例は、遺伝的要因で規定されている可能性が示唆された。

(3) 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。

①Th2 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め良好な結果を得ている(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、新たな調査を進め良好な結果を得ている(近藤)。

③成人喘息では IL-12B C3757T の CC genotype、吸入ステロイド(ICS)中止後末梢血好酸球数低値が寛解予測因子となる。また LTC4SA-444C 多型は ICS 治療反応予測因子と

なることが明らかになった。また、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、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。血清 IL-4 濃度および血清 IL-4/IL-12 濃度は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)。

④ICS 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。また IFN- γ R1L467P 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(大田)。

⑤ICS のステップダウン、中止に関しては明確な指標が無いが、気道過敏症の改善、ICS 使用期間、末梢血好酸球数など炎症に関連する要因が関連していた(赤澤)。

⑥プロカテロールの代謝と関連していると考えられる UGT1A1 遺伝子多型と、血圧、脈拍、1 秒量変動、手指振せん、血清 K⁺などの β 作用を反映する循環・呼吸・神経指標とは一部で有意な相関を認めたが、ADRB2 遺伝子多型とは有意な関連を確認できなかった(山口)。

⑦ジーンチップ (500K Mapping assay) によるロイコトリエン受容体拮抗薬の効果と多型の関連解析では、GATA3 などの免疫関連遺伝子領域に存在する 22 種類の多型、IL-8, IL-19, TNF などのサイトカイン関連遺伝子領域に存在する 20 種類の多型が、有効性との関連($p < 0.001$)認められた(松井)。

⑧年少の気管支喘息児におけるテーラーメイド治療を行うためには、診断の確立と気道炎症の程度を知ることが必要である。そのため呼気 NO やサイトカインの測定が重要である(森川)。

⑨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。多型に関しては IL-13 (Arg110G1n) において、GC が % V50 > 80% 群で有意に出現頻度が高いことが示された(海老澤)。

⑩呼気 NO のより詳細な測定によって、喘息の炎症の首座である末梢気道の炎症が評価できる可能性が示された(藤澤)。

⑪相関は弱いものの SOCSI 多型とガイドライン重症度との間に有意な関連が認められた。また、ICS 使用量などをもとにした重症度との関係では、TBXA2R と組織リモデリングに関連する可能性のある Matrix metalloproteinase9 (MMP9) と

の関連が認められた(河野)。

(4) 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)」(図 2)として完成した。さらに上記の②において使用し、有用性を確認した(松井、近藤)。

表 11-3 小児気管支喘息患児と親または保護者の QOL 調査票 簡易改訂版 2008(Gifu)²⁹⁾

氏名 () 性別 (男、女)	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1日あたりの時間 () 時間
過去2週間の喘息発作 (あり なし)	過去2週間のできごと (例 不幸、災難、事故など (あり なし))
この2週間はいかがでしたか? 各質問にもれなくお答えください。	
問1 子供の喘息のため、受診予定日以外に病院へ行った日数は?	<input type="checkbox"/> 全くない <input type="checkbox"/> 1日/2週 <input type="checkbox"/> 2日/2週 <input type="checkbox"/> 3日/2週 <input type="checkbox"/> 4日以上/2週
問2 子供が急な温度や湿度の変化(例 スーパーマーケット、デパート、電車、暖かい飲み物、冷たい飲み物)によってせきがでたことがありますか?	<input type="checkbox"/> 全くない <input type="checkbox"/> 少し <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> かなり <input type="checkbox"/> いつも
問3 子供が発作の遠因(例 人ごみにはいる、タバコの煙等)によってせきがでたことがありますか?	<input type="checkbox"/> 全くない <input type="checkbox"/> 少し <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> かなり <input type="checkbox"/> いつも
問4 子供の喘息に対して保護者の緊張感(例 気掛かり、怖さ等)はどの程度でしたか?	<input type="checkbox"/> 全くない <input type="checkbox"/> 少し <input type="checkbox"/> まあまあ <input type="checkbox"/> かなり <input type="checkbox"/> 大いに
問5 子供の喘息に対して保護者が心の負担(例 もどかしさ、いらいら、憂鬱感)を感じたときはどの位でしたか?	<input type="checkbox"/> 全くない <input type="checkbox"/> 少し <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> かなり <input type="checkbox"/> いつも
問6 子供は機嫌良く、明るく、生活を楽しんでいると思えましたか?	<input type="checkbox"/> 大いに <input type="checkbox"/> かなり <input type="checkbox"/> まあまあ <input type="checkbox"/> 少し <input type="checkbox"/> 全くない
問7 保護者は子供の急な発作または発作の原因の回避等に対し、冷静、沈着に対応できましたか?	<input type="checkbox"/> 大いに <input type="checkbox"/> かなり <input type="checkbox"/> まあまあ <input type="checkbox"/> 少し <input type="checkbox"/> 全くない
4歳未満の方は、次の問8にもお答え下さい。	
問8 子供がおしゃべりが少なかったり、ぐずったり機嫌の悪かった日数は?	<input type="checkbox"/> 全くない <input type="checkbox"/> 1日/2週 <input type="checkbox"/> 2日/2週 <input type="checkbox"/> 3日/2週 <input type="checkbox"/> 4日以上/2週
4歳以上の方は、次の問9-問11にもお答え下さい。	
問9 戸外で友達と元気に遊ぶことの制限の程度はどの位でしたか?	<input type="checkbox"/> 制限されず <input type="checkbox"/> 少し制限 <input type="checkbox"/> 中程度制限 <input type="checkbox"/> 強く制限 <input type="checkbox"/> 完全に制限
問10 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)などの参加に制限された程度はどの位でしたか?	<input type="checkbox"/> 制限されず <input type="checkbox"/> 少し制限 <input type="checkbox"/> 中程度制限 <input type="checkbox"/> 強く制限 <input type="checkbox"/> 完全に制限
問11 子供が学校、幼稚園を喘息のために(遅刻、早退、休んだ)日数は?	<input type="checkbox"/> 全くない <input type="checkbox"/> 1日/2週 <input type="checkbox"/> 2日/2週 <input type="checkbox"/> 3日/2週 <input type="checkbox"/> 4日以上/2週
ご協力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	

図 2 「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)」

(5) 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)。

(6) 以上により「アレルギー(特に、小児気管支喘息)のテーラーメイド治療管理ガイドライン」が確立できた(図 3)。

D. 考 察

本研究から、画期的成果がいくつか得られた。

(1) アレルギーの原因・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キットが確立でき応用できた。

(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、有用性が確認できた。

(4) 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。

(5) 以上により「アレルギー（特に、小児気管支喘息）のテーラーメイド治療管理ガイドライン」が確立できた。

(6) 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、医療費の節減に基づいて社会問題の解決が図れる。

評価

1) 達成度について

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「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドライン（主に気管支喘息）」を確立し発行することである。この目的に沿って十分でかつ画期的な成果が得られた。すなわち、

(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拡充され、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) 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、テーラーメイド治療管理法の基礎が確立できた。この成果をもとに図3に示す「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）」が作成された。

(3) さらに、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。

2) 研究成果の学術的、国際的、社会的意義について

(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) 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、テーラーメイド治療管理法の基礎が確立できた。

この成果をもとに図3に示す「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）」が作成された。さらに、

(3) 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。

以上の成果が得られたことは、アレルギー学において、国内外でいずれも最初の成果である。さらにこれら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、医療費の節減に基づいて社会に大きく貢献できる。従って社会貢献が極めて大である。

3) 今後の展望について

本研究の成果をもとにして、以下の点を中心に今後、次の研究を推進できる。

(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ことができる。

(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できる。

(3) 今回の世界初の「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドライン」を、今後さらに改訂・確立し、さらに一般に普及し、QOL の向上、社会への貢献を進めることができる。

4) 研究内容の効率性について

3年間という期間で研究目的に沿って上記したようにほぼ十分な成果が得られ、社会への貢献及び今後への布石となりうる成果が得られたので効率性は大であると考えられる。

E. 結論

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貢献できる「アレルギー（特に、気管支喘息）のテーラーメイド治療管理ガイドライン」が確立できた。

「アレルギー（特に、気管支喘息）のテーラーメイド治療管理ガイドライン」の全文を別添に掲載する。

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)

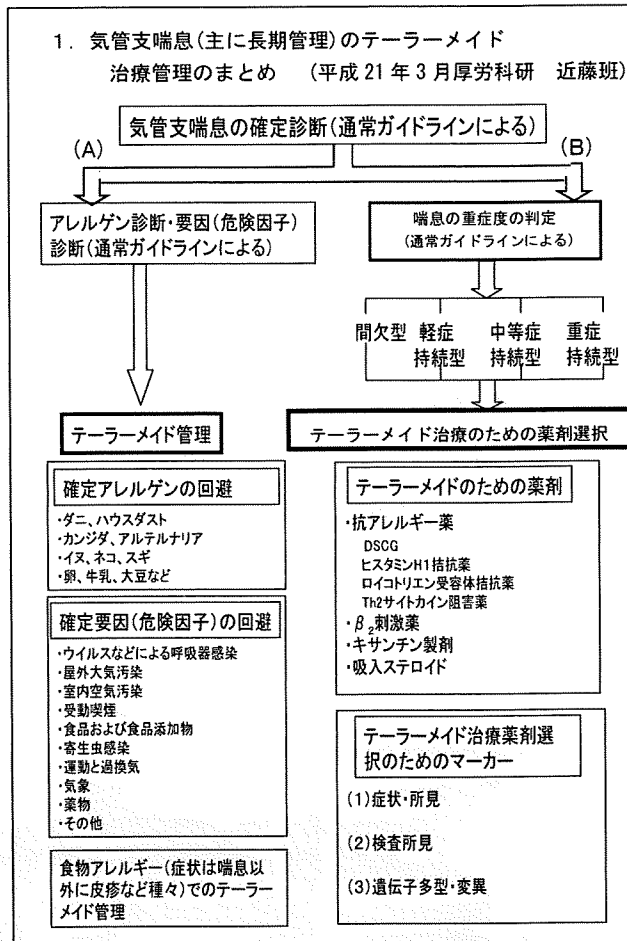
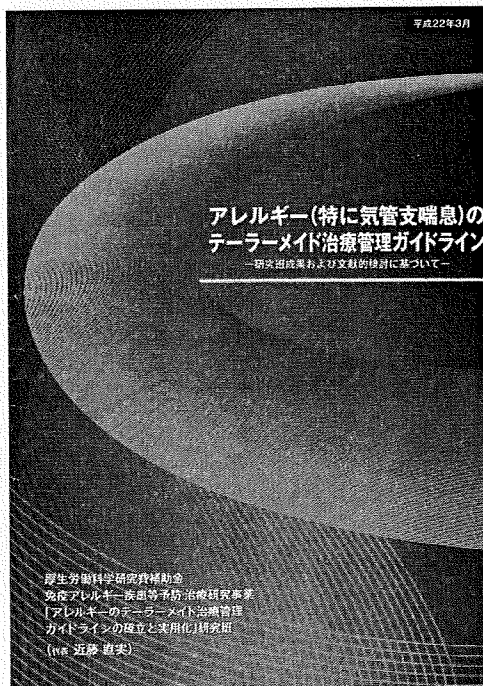
1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

分担研究報告書 参照

図3 「アレルギー(特に、小児気管支喘息)のテーラーメイド治療管理ガイドライン」の一部を示す。



6 アレルギー(特に気管支喘息)のテーラーメイド治療管理ガイドラインのまとめの利用方法について

まとめの表は、症状予兆、検査予兆、遺伝子多型 従来の3軸に用いています。それぞれ、薬剤などが個別に示されています。個別に示された項目に詳細の注釈が添付されている場合があります。注釈が添付されていない項目については無効と見做すことではなく、評価がなされていないことを示しています。検査所見は*がついている項目は研究班レベルで検討している項目です。

7 気管支喘息治療の薬剤反応性

(1) 症状・所見

	DSOG	ヒスタミン拮抗薬	LTRA	Th2阻害薬	テオフィリン	β2刺激薬	吸入ステロイド
	有効/無効	有効/無効	有効/無効	有効/無効	有効/無効	有効/無効	有効/無効
ウイルス感染症で増悪			○				○
運動誘発増悪	○					○	
食物増悪			○				
アスピリン増悪	○		○				
アレルギー性鼻炎合併			○				
アトピー性皮膚炎合併		○					
乳児増悪			○				○
老年増悪	○		○				
難治増悪						○	○
BMI増悪			○				
atopic cough*		○					

*本資料が示している項目について、その項目での評価が検討されていることを示している。有効/無効については、有効/無効と示すことではなく、評価がなされていないことを示している。

(2) 検査所見

	DSCG		ヒスタミンH1拮抗薬		LTRA		Th2阻害薬		テオフィリン		β2刺激薬		吸入ステロイド	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
好酸球数、好塩基球数減少								○						
血液中好酸球数低下														○
*好酸球上CysLT1R発現量低下					○									
IFN-γ産生量低下								○						
*尿中LT排泄量増加					○									
呼吸NO 高値												○		○
気道過敏性亢進					○							○		○
*NF-κB binding subunit mRNA低発現														○
*治療前血清 MMP9/TIMP>0.2														○
EBC(呼吸痰凍液)														○
末梢気道病変					○							○		○

*表の符号
丸がついている薬について、その項目での評価がEBMがあることを示している。
丸がついていない薬については「無効」ということではなく、その評価がなされていないことを示している。

気管支喘息治療の薬理反応性

(3) 遺伝子多型・変異

	DSCG		ヒスタミンH1拮抗薬		LTRA		Th2阻害薬		テオフィリン		β2刺激薬		吸入ステロイド	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
IL-13 R110Q								○						
IL-13 C-1112T					○									
IFN-γR1 L467P														○
ITC4S A-444C					○			○						
LTA4H (rs2680845)								○						
ALOX5 (rs215819468/1054956832)					○									
CysLT1R2 (rs91227/rs91227B)					○									
TBXA2R T195C					○									
ADRB2 R16G												○		
MIF G-173C														○
MRP1 (rs119774)														○
TBX21 H33E														○
CRHR1 (rs157652/242939/242941)														○
CYP1A2 G-3859A										○				
CYP1A2 G-3694T										○				
CYP1A2 G-2964A										○				
CYP1A2 C-164A										○				
CYP1A2 C-164A										○				
UGT1A1 *28													○	
SLCO2B1 R312					○									
ABCC1 (rs119774)					○									
FCER2 (rs28364072)														○

*表の符号
丸がついている薬について、その項目での評価のEBMがあることを示している。
丸がついていない薬については「無効」ということではなく、その評価がなされていないことを示している。

平成22年3月

アレルギー(特に気管支喘息)のテーラーメイド 治療管理ガイドライン(試案)

— 研究班成果および文献的検討に基づいて —

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」研究班
(代表 近藤 直実)



1 はじめに	02
2 気管支喘息(主に長期管理)のテーラーメイド 治療管理のまとめ	03
3 気管支喘息(主に長期管理)のテーラーメイド 治療管理等のチャート	04
4 遺伝子学的診断法確立	05
5 テーラーメイド治療管理パネル	07
6 アレルギー(特に気管支喘息)のテーラーメイド治療 管理ガイドラインの利用方法について	10
7 気管支喘息治療薬の薬剤反応性	10
8 喘息の寛解	13
9 食物アレルギーの寛解	14
10 気管支喘息のQOL調査票の作成	15
11 分子標的治療の展開	16
12 マーカー決定のための基礎資料	17
13 参考資料	37
14 アレルギー(特に気管支喘息)のテーラーメイド 治療管理ガイドライン作成委員	41

1 はじめに

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的確な対策の確立が急務である。近年、アレルギー疾患の個々に関する治療管理ガイドラインが、世界、本邦で作成され、日常診療で広く普及しており、その効果も上がってきている。一方で、アレルギー疾患は遺伝的要因と環境要因とが絡み合って発症し、その病因、病態は極めて多彩である。

従って、アレルギー疾患の各ガイドラインを基盤にして、さらに個々の患者における多彩な病因、病態に対して日常診療の中で個々への的確な対策が可能になることが急務である。すなわちテーラーメイド治療法(個別化治療法)の確立である。

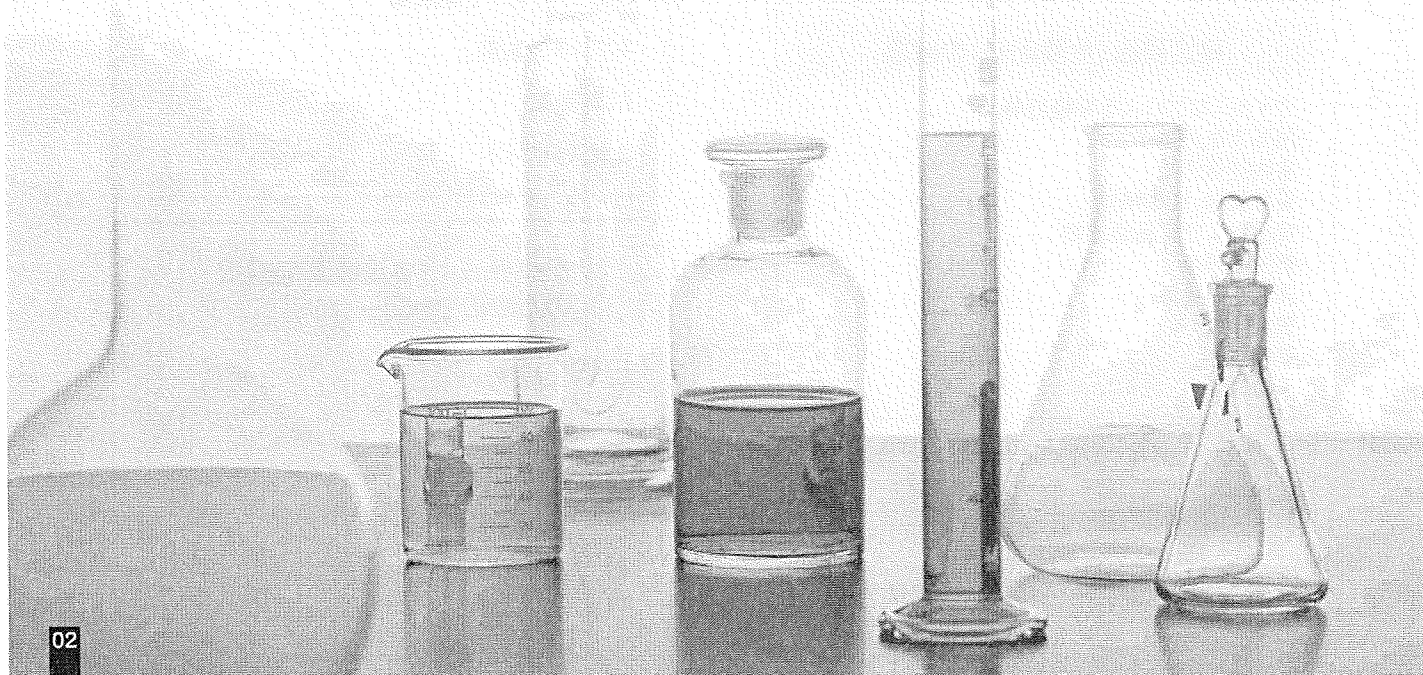
そのために必須なことは、個々の患者の病因、病態を的確に把握し、さらに、これをもとに治療反応性の予測法を確立することである。

そこで、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」研究班(代表 近藤直実)の成果と現在までに報告されている世界的な文献を基にして日常診療においてテーラーメイド治療に役立つガイドラインの作成を目指した。アレルギー疾患、特に気管支喘息、食物アレルギーの日常診療の参考にさせていただければ幸いである。

標語

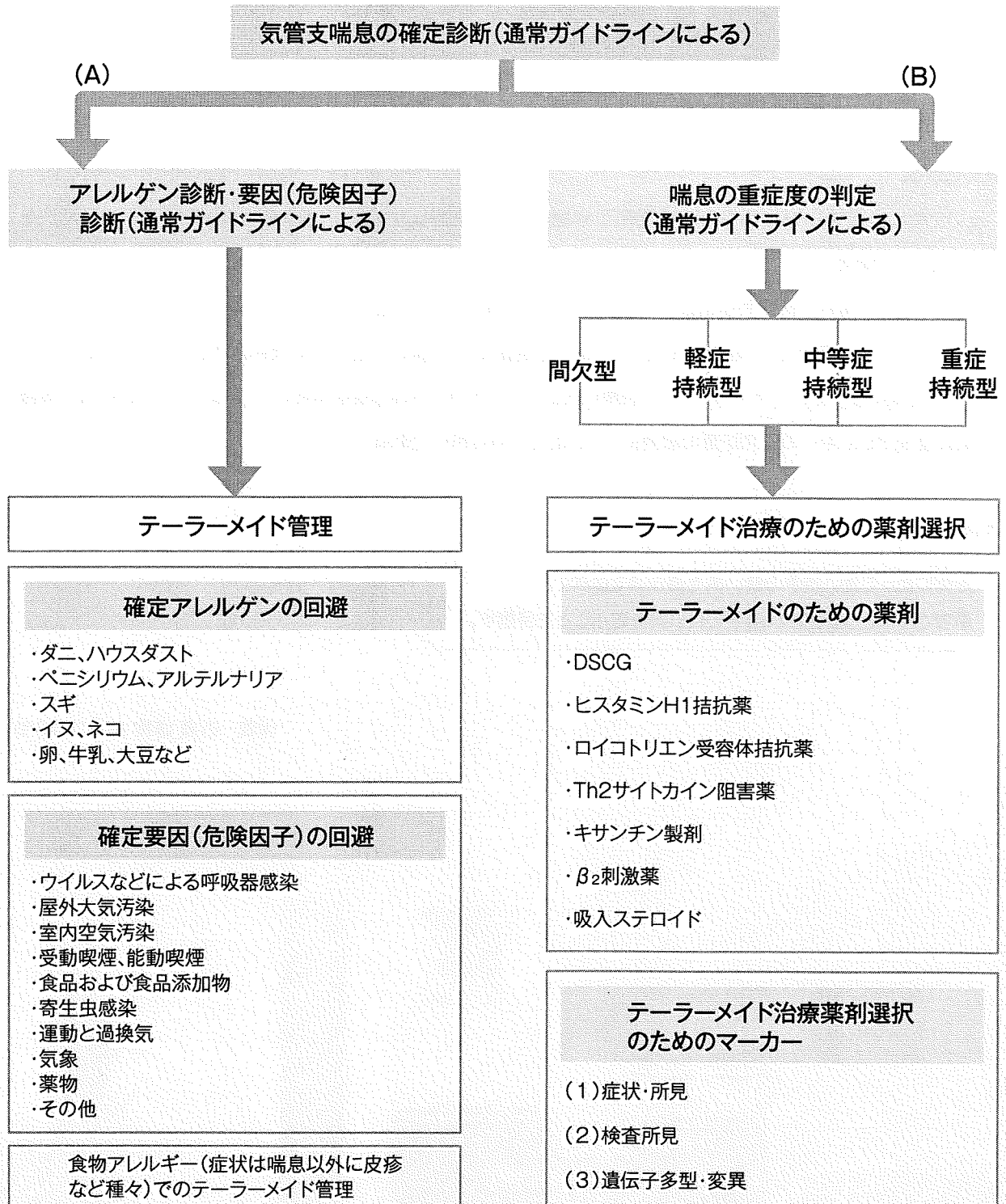
医師にとって使い勝手の良い薬を選ぶのではなく、
患者さんにとって使われ勝手の良い薬を選ぶことを目指す。

代表 近藤 直実 (平成22年3月)



2 気管支喘息(主に長期管理)のテーラーメイド治療管理のまとめ

(平成22年3月厚労科研 近藤班)

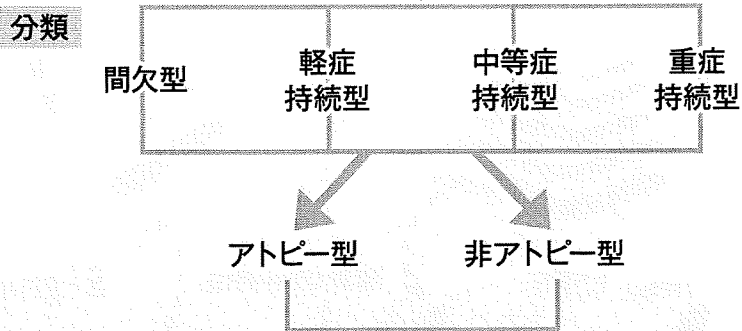


3 気管支喘息(主に長期管理)のテーラーメイド治療管理等のチャート

問診
症状・所見

気管支喘息の確定診断(通常ガイドラインによる)

重症度判定(通常ガイドラインによる)



危険因子

ウイルス感染 運動誘発 受動喫煙 アレルギー性鼻炎合併 アトピー性皮膚炎合併 アスピリン喘息

検査所見

好酸球数減少
好塩基球数減少

喀痰中好酸球数増加

呼気NO高値

気道過敏性亢進

遺伝子多型変異

IL-12B(C 3757 T)IL-12B(C-1607& T)IL-18(C-133 G)IL-12Rβ1(M 365 T)
IL-12Rβ2(R 313 G)IL-12Rβ2(H 720 R)IFN-γR1(L 467 P)IL-13 (R 110Q)
IL-4R α (V 50 I)TGF- β1(C-509 T)TARC (C-431 T) UGRP1(G-122 A)
MIF (G-173 C)FcεR1β (T-109 C) LTC4S (A-444 C) LTC4S (E 4 K) など

DSCG

H1拮抗薬

LTRA

Th2阻害薬

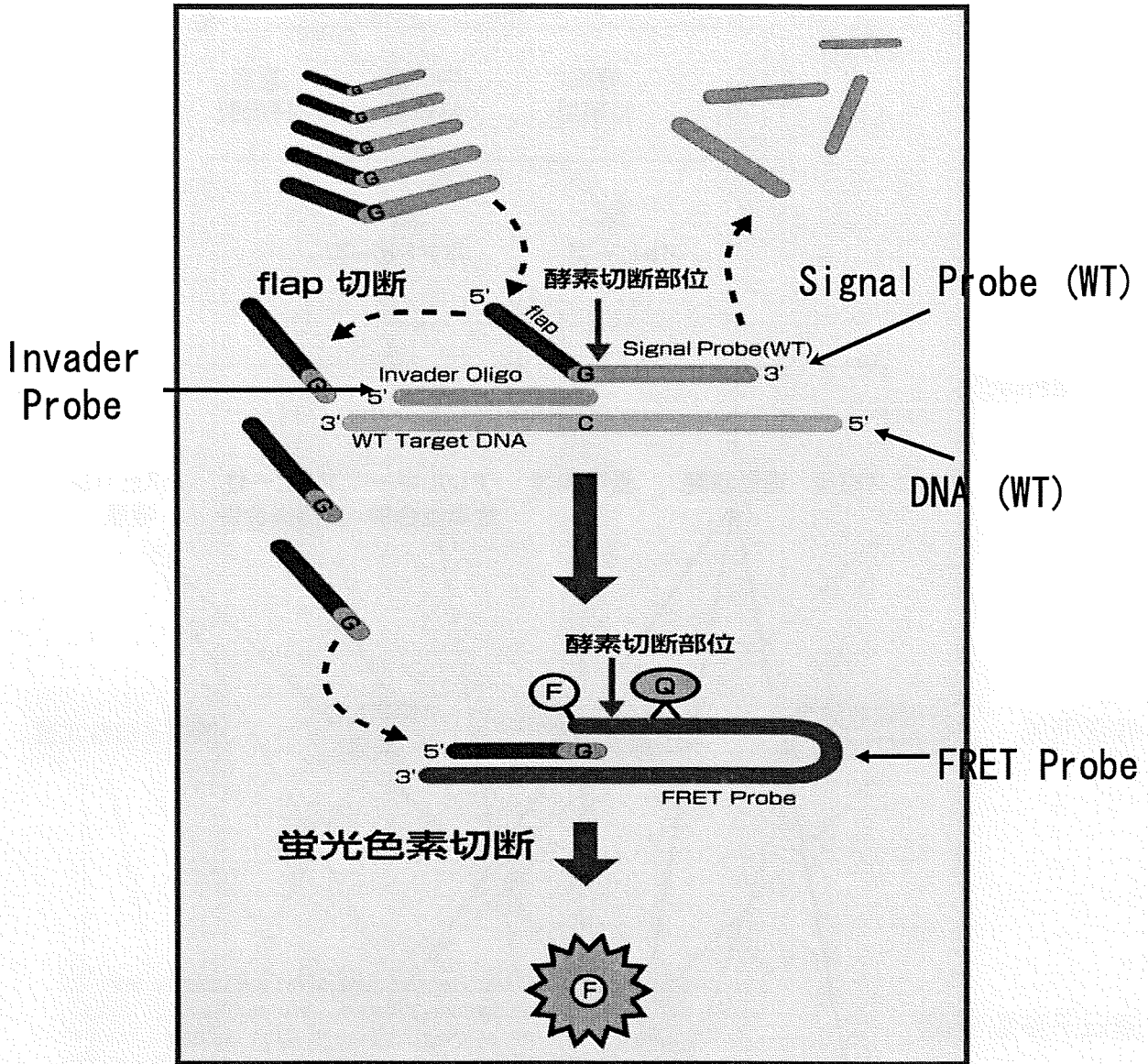
β₂刺激薬

ICS

4 遺伝子学的診断法確立

ゲノム遺伝子診断キット

(1) インベーターアッセイ法の測定原理



4 遺伝子学的診断法確立

(2) 気管支喘息発症予測パネルと重症予測パネル

	発症予測	より重症予測
IL-12B C 3757 T	○	
IL-12B C 16078 T	○	
IL-18 C -133 G	○	○
IL-12R β 1 M 365 T (T/C)	○	○
IL-12R β 2 R 313 G (A/G)	○	
IL-12R β 2 H 720 R (A/G)	○	
IFN- γ R1 L 467 P (A/G)	○	○
IL-13 R 110 Q (G/A)	○	○
IL-4R α V 50 I (G/A)	○	
TGF- β 1 C -509 T	○	○
TARC C -431 T	○	○
UGRP1 G -122 A	○	○
MIF G -173 C	○	○
Fc ϵ R1 β T -109 C	○	○
LTC4S A -444 C	○	
LTC4S E 4 K (G/A)	○	

(自検と文献に基づいた)

5 テーラーメイド治療管理パネル

(A) 薬剤反応性予測パネル

(1) 問診、症状所見パネル	薬剤反応性予測
ウイルス感染で増悪する喘息	○
運動誘発喘息	○
受動喫煙	○
アスピリン喘息	○
アレルギー性鼻炎合併	○
アトピー性皮膚炎合併	○
乳児喘息	○
若年喘息	○
難治喘息	○
BMI高値	○
atopic cough	○

(2) 検査所見パネル	薬剤反応性予測
好酸球数、好塩基球数減少	○
喀痰中好酸球数低下	○
*好酸球上 CySLT1R発現量低下	○
IFN- γ 産生量低下	○
尿中LT排泄量増加	○
呼気NO 高値	○
気道過敏性亢進	○
*NF-kB binding subunit mRNA低発現	○
*治療前血清MMP9/TIMP>0.2	○
EBC (呼気凝集液)	○
末梢気道病変	○

*がついている項目は、研究室レベルで施行している項目です。

5 テーラーメイド治療管理パネル

(3) 遺伝子多型・変異		薬剤反応性予測
IL-13	(R110Q)	○
IL-13	(C-1112T)	○
IFN- γ R1	(L467P)	○
LTC4S	(A-444C)	○
LTA4H	(rs2660845)	○
ALOX5	(rs2115819,rs4987105,rs4986832)	○
CYSLT1R2	(rs91227,rs912278)	○
TBXA2R	(T795C)	○
ADRB2	(R16G)	○
MIF	(G-173C)	○
MRP1	(rs119774)	○
TBX21	(H33Q)	○
CRHR1	(rs1876828, rs242939, rs242941)	○
CYP1A2	(G-3858A)	○
CYP1A2	(G-3594T)	○
CYP1A2	(G-2964A)	○
CYP1A2	(C-164A)	○
UGT1A1	(*28)	○
SLCOZB1	(rs12422149)	○
ABCC1	(rs119774)	○
FCER2	(rs28364072)	○

(B) 気管支喘息寛解予測パネル

	寛解予測
HD mite感作、小児期の気道過敏性亢進、女性、習慣性喫煙	○
10歳未満発症	○
現年齢40歳以上・罹病期間5年以上	○
禁煙と過去1年間喘息症状がない	○
初診時FEV1/身長 ² が良好	○
初診時血清総IgE低値	○
経過中IgE値の低下が大きい	○
初診時喀痰好酸球数低値	○
末梢血好酸球数が高値	○
血清IL-4/IL-12低値	○
CD4CD25陽性T細胞高値	○
Foxp3陽性細胞数高値	○
15歳時の気道過敏性消失	○
初診時FEV1%,気道過敏性軽度(AchPC20 \geq 10000 μ g/mL)	○
初診時%V50 \geq 80%	○
メサコリン気道過敏性が0.5mg/ml以上	○
eNO高値	○
alveolarNO	○
IL-12B C3757T	○
TGF- β 1 C-509T	○

(C) 食物アレルギー寛解予測パネル

	寛解予測
アトピー性皮膚炎の病歴およびその遷延	○
アナフィラキシーの既往数が多い	○
総除去品目が多い	○
RASTスコア2以下、HRT陰性、アナフィラキシー既往なし	○
原因食品抗原特異的IgE値高値が遷延	○
OM抗原刺激CD203c 発現	○
卵白抗原刺激CD203c high%>20%	○
OM抗原刺激CD203c high%>20%	○
カゼイン抗原刺激CD203c high%>20%	○
ω 5グリアジン抗原刺激CD203c high%>20%	○

6 アレルギー(特に気管支喘息)のテーラーメイド治療管理ガイドラインの利用方法について

7 のまとめの表は、症状所見、検査所見、遺伝子多型、変異の3つに分けられています。それぞれ、薬剤などが横軸にとってあります。縦軸に記された項目に評価について関連する論文がある場合、丸印が示されています。

丸印がついていない項目については無効ということではなく、評価がなされていないことを示しております。

検査所見は*がついている項目は研究室レベルで施行している項目です。

7 気管支喘息治療薬の薬剤反応性

(1) 問診、症状・所見

	DSCG		ヒスタミンH1拮抗薬		LTRA		Th2阻害薬		テオフィリン		β2刺激薬		吸入ステロイド	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
ウイルス感染で増悪					○								○	
運動誘発喘息	○				○				○		○			
受動喫煙					○									
アスピリン喘息	○				○									
アレルギー性鼻炎合併					○									
アトピー性皮膚炎合併			○											
乳児喘息					○				○				○	
若年喘息	○		○		○				○				○	
難治喘息									○		○		○	
BMI高値					○									
atopic cough			○											

*表の見方

丸がついている薬について、その項目での評価について関連する論文があることを示している。

丸がついていない薬については「無効」ということではなく、その評価がなされていないことを示している。