

(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							○							
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-κB 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					○						○		○	

*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。

7 気管支喘息治療薬の薬剤反応性

(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													○	
LTC4S A-444C					○		○							
LTA4H rs2660845						○								
ALOX5 rs2115819,4987105,4986832					○									
CysLT1R2 rs91227,rs912278					○									
TBXA2R T795C					○									
ADRB2 R16G												(○)		
MIF G-173C														○
MRP1 rs119774					○									
TBX21 H33Q													○	
CRHR1 rs1876828,242939,242941													○	
CYP1A2 G-3858A										副反応				
CYP1A2 G-3594T										(副反応)				
CYP1A2 G-2964A										(副反応)				
CYP1A2 C-164A										(副反応)				
UGT1A1 *28												副反応		
SLCO2B1 rs12422149					○									
ABCC1 rs119774					○									
FCER2 rs28364072														○

*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。

8 喘息の寛解

(1) 症状・所見

	喘息寛解	喘息非寛解	喘息再燃
HDmite感作、小児期の気道過敏性亢進、女性、習慣性喫煙		○	
女性、好酸球増多		○	
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	○		
診断後1年以内の入院		○	

(2) 検査所見

	喘息寛解	喘息非寛解	喘息症状不安定
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	○		
初診時FEV1%, Ach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			○

(3) 遺伝子多型・変異

	喘息寛解	喘息非寛解
IL-12B C3757T	○	
TGF- β 1 C-509T		○

*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。

9 食物アレルギーの寛解

(1) 症状・所見

	食物アレルギー寛解	食物アレルギー非寛解
経過中の特異的IgE値が高値で推移		○
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	○	

(2) 検査所見

	寛解	非寛解
原因食品抗原特異的IgE値高値が遷延		○
OM-DM3刺激によるCD203c発現		○
卵白抗原刺激によるCD203c high%>20%		○
OM抗原刺激によるCD203c high%>20%		○
カゼイン抗原刺激によるCD203c high%>20%		○
ω5グリアジン抗原刺激によるCD203c high%>20%		○

*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。

10 気管支喘息のQOL調査票の作成

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)

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 ご不幸、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 (2) 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?

全然ない 1日/2週 2日/2週 3日/2週 4日以上/2週

問2 (5) 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したか?

全然ない 少し ときどき かなり いつも

問3 (6) 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したか?

全然ない 少し ときどき かなり いつも

問4 (9) 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?

全くない 少し まあまあ かなり 大いに

問5 (10) 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?

全然ない 少し ときどき かなり いつも

問6 (12) 子供は機嫌良く、明るく、生活を楽しんでいると思いませんか?

大いに かなり まあまあ 少し 全くない

問7 (13) 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?

大いに かなり まあまあ 少し 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 (15) 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?

全然ない 1日/2週 2日/2週 3日/2週 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 (16) 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?

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)などの参加に制限された程度はどの位でしたか?

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、幼稚園を喘息のために(遅刻、早退、休んだ)日数は?

全然ない 1日/2週 2日/2週 3日/2週 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

問番号のカッコ内は旧番号

11 分子標的治療の展開

アレルギー疾患は、近年、明らかに増加しており、患者と家族のQuality of Life(QOL)を著しく低下させ、社会生活的にも医療経済的にも大きな社会問題になっている。これらに対しては近年の医学医療の進歩と治療管理ガイドラインの発刊普及により、治療効果が上がり、喘息死の低下などの著しい効果を示してきた。しかし、これらの治療は、多くの場合、対症療法であり、努力にもかかわらず、治癒に至っていることは少ない。そこで、テーラーメイド医療(個別化医療)をさらにすすめることにより、これら疾患が根本から治りきる、すなわち、治癒(Cure)を目指した根治療法を開発し普及させることが必要である。

そのためには、アレルギー免疫疾患の病因病態の詳細な解析に基づいて、多様である個々の病因病態となる分子に対し、画期的な手法により、分子標的治療薬と治療法を開発することが強く求められる。

今後の方向は、アレルギー疾患の治癒(Cure)を目指し、個々の病因病態の中心となる分子を狙った分子標的治療薬と治療法の開発を、プロテオミクスを導入した独創的手法により行う(トランスレーショナルリサーチ)。すなわち1. 低分子創薬(調節薬) 2. 阻害薬、抑制薬 3. 免疫療法、ペプチド療法(経口免疫寛容誘導、減感作療法の再検証と確立を含む) 4. 抗体療法の検証など。

以上により、アレルギー疾患の個々に対し(テーラーメイド医療)、従来にない、分子標的療法を開発し、根治療法により治癒(Cure)を目指し、患者と家族と社会のQOLの著しい向上を実現することが望まれる。

根治療法

分子標的治療

(病因、病態解析に基づいて)

ここにトランスレーショナルリサーチの根幹がある

再生医療

移植(幹細胞、臓器)

遺伝子治療

IPS細胞応用

治癒(cure)、予防のための 根治療法、予防

テーラーメイド医療(個別化医療)予防とその開発
(トランスレーショナルリサーチの真の展開)

- a テーラーメイド医療(診断法と治療法)の開発
現存する薬の使い分けと、その方法の開発
- b 分子標的治療(根治療法)のための創薬
タンパク構造生物学(近藤)
(structure biological medicine)
- c 生体と環境との直接的関連の解明と応用
遺伝子分子生態医学(近藤)
(genetic molecular ecological medicine)

個別の分子標的治療のための創薬

(トランスレーショナルリサーチに基づく)

抗体療法

モノクローナル抗体 IgE抗体など

免疫療法

減感作療法

経口免疫寛容誘導の開発

(プロテオミクスによる開発もある)

低分子創薬

タンパク構造生物学による

(プロテオミクス)

12 マーカー決定のための基礎資料

(1) 気管支喘息治療薬の反応性関連因子

① DSCG(クロモグリク酸ナトリウム)

Factor	Report
(症状所見)	
運動誘発喘息	文献1
アスピリン喘息	文献2
小児気管支喘息 中等症・重症	文献3
小児気管支喘息 軽症	文献4
成人慢性喘息	文献5

1. Storm van's Gravesande K, Mattes J, Grossklauss E, Zurmühl A, Moseler M, Kühr J. Preventive effect of 2 and 10 mg of sodium cromoglycate on exercise-induced bronchoconstriction. Eur J Pediatr. 2000;159:759-63.
運動前20分、120分にDSCGを吸入することは運動誘発喘息の予防に効果があった。

2. Robuschi M, Gambaro G, Sestini P, Pieroni MG, Refini RM, Vaghi A, Bianco S. Attenuation of aspirin-induced bronchoconstriction by sodium cromoglycate and nedocromil sodium. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:1461-4.
アスピリン喘息の10人の患者に4mgのネドクロミルナトリウム、10mgのクロモグリク酸ナトリウム、または偽薬を吸入し、30分後にリジンアセチルサリチル酸(LASA)を負荷したところ、ネドクロミルナトリウム、クロモグリク酸ナトリウム投与群で症状が抑制された。

3. Furusho K, Nishikawa K, Sasaki S, Akasaka T, Arita M, Edwards A. The combination of nebulized sodium cromoglycate and salbutamol in the treatment of moderate-to-severe asthma in children. Pediatr Allergy Immunol. 2002;13:209-16.
DSCG単独吸入でコントロール不良の小児気管支喘息患者に、DSCGおよびサルブタモールを1日2回定期吸入させることは、有効である。

4. König P, Shaffer J. The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma: a possible preview of the international guidelines. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:1103-11.
気管支拡張剤単独使用ではなく、DSCGやICSなどの抗炎症薬による治療は、気管支喘息の長期予後を改善する。

5. Petty TL, Rollins DR, Christopher K, Good JT, Oakley R. Cromolyn sodium is effective in adult chronic asthmatics. Am Rev Respir Dis. 1989;139:694-701.
成人慢性喘息を対象にDSCGとプラセボ比較試験を行ったところ、併用薬の平均の使用はDSCG群で減少した。また、気管支拡張剤の使用の減少にもかかわらず、肺機能(FEV1, FVC, FEF25-75)はDSCG群で有意に向上した。

② ヒスタミンH1拮抗薬

Factor	Report
(症状所見)	
Atopic cough	文献1 (塩酸エピナスチン)
小児および若年アトピー型喘息	文献2 (ケトチフェン)
アトピー性皮膚炎患者の喘息発症予防	文献3 (ケトチフェン)

12 マーカー決定のための基礎資料

- Shioya T, Satake M, Kagaya M, Sano MA, Watanabe A, Fukui S, Sasaki M. Antitussive effects of the H1-receptor antagonist epinastine in patients with atopic cough (eosinophilic bronchitis). *Arzneimittelforschung*. 2004;54:207-12.
アトピー性咳嗽(好酸球性気管炎)を対象にヒスタミンH1-受容体拮抗薬(epinastine; 20mg/日、4週間)を投与したところ、咳スコア、肺機能、およびメサコリン気道過敏性の改善が得られた。
- Hoshino M, Nakamura Y, Shin Z, Fukushima Y. Effects of ketotifen on symptoms and on bronchial mucosa in patients with atopic asthma. *Allergy*. 1997;52:814-20.
アトピー性喘息の25人を対象に、肺機能、および気道炎症に対するケトチフェンの効果を研究した。ケトチフェンは、気管支喘息のアレルギー炎症に対して効果がある可能性が示唆された。
- Iikura Y, Baba M, Mikawa H, Nishima S, Maeda K, Akasaka T, Masaki T, Arita M, Niiya H, Koya N, et al. A double blind study of the effectiveness of ketotifen in preventing the development of asthma in atopic dermatitis patients. *Arerugi*. 1991;40:132-40.
アトピー性皮膚炎患者にケトチフェンを使用することによって喘息の発症を予防できるか検討した。128人のアトピー性皮膚炎患者に対し、プラセボとの二重盲検試験を行い、プラセボ群と比較して有意にケトチフェン群で気管支喘息の発症が抑制された。

③ ロイコトリエン受容体拮抗薬

Factor	Report
(症状所見)	
低年齢 喘息罹患期間が短期	文献1
アレルギー性鼻炎合併	文献2
アスピリン喘息	文献3
喫煙	文献4
運動誘発喘息	文献5, 6
ウイルス感染で増悪する喘息	文献7
BMI高値	文献8
若年喘息	文献9-11
(検査所見)	
尿中ロイコトリエン排泄量高値	文献12
好酸球上のCysLT1R発現量低下	「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
末梢気道病変	文献13-16
EBC(呼気凝集液)	文献17
(遺伝子多型 変異)	
LTC4S A-444C	文献18 23-26
ALOX5(rs2115819,rs4987105,rs4986832)	文献18-20
LTA4H(rs2660845)	文献18
MRP1(rs119774)	文献18
ABCC1(rs119774)	文献18
CysLT1R2(rs91227,rs912278)	文献20
TBXA2R T795C	文献21
IL-13 C-1112T	文献22
SLCO2B1(rs12422149)	文献27

1. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, Zeiger RS, Larsen G Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:233-42.
軽度から中等度の持続型喘息の児童でのフルチカゾン投与とモンテルカスト投与のクロスオーバー試験。モンテルカスト投与に対し良好な反応を示したのは、低年齢と罹患期間が短期であることと関連しており、フルチカゾンに対する反応がより大きいのは、高い気管支拡張剤の使用・気管支拡張反応・呼気NO濃度・ECP濃度、低いメサコリンPC20値・肺機能に関連していた。
2. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy.* 2006;61:737-42.
ブデソニド2倍群とブデソニドにモンテルカストを加えた群で比較検討した。アレルギー性鼻炎を合併した喘息では、明らかにブデソニド2倍群よりモンテルカスト群で症状の改善が得られた。
3. Yamamoto H, Nagata M, Kuramitsu K, Tabe K, Kiuchi H, Sakamoto Y, Yamamoto K, Dohi Y. Inhibition of analgesic-induced asthma by leukotriene receptor antagonist ONO-1078. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 ;150:254-7.
アスピリン誘発喘息患者を対象に、二重盲検でLTRAを投与したところ、LTRA投与群で呼吸機能が明らかに改善していた。
4. Fauler J, Frölich JC. Cigarette smoking stimulates cysteinyl leukotriene production in man. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:43-7.
喫煙量に依存して、ロイコトリエン産生量が増加しており、喫煙は、ロイコトリエン産生に何らかの影響を与えていると考えられた。
5. Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:679-86.
運動誘発により、ヒスタミン、トリプターゼ、ロイコトリエンは明らかに増加し、プロスタグランジンE2、トロンボキササンB2は低下した。
6. Lee SY, Kim HB, Kim JH, Kim BS, Kang MJ, Jang SO, Seo HJ, Hong SJ. Responsiveness to montelukast is associated with bronchial hyperresponsiveness and total immunoglobulin E but not polymorphisms in the leukotriene C4 synthase and cysteinyl leukotriene receptor 1 genes in Korean children with exercise-induced asthma (EIA). *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1487-93.
韓国人の小児 100人を対象にした研究である。気道過敏性弱い、総IgE値低値の場合、monterukastは運動誘発喘息の予防効果が高い。
7. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:315-22.
間欠型喘息症状の既往のある2-5歳の小児において、ウイルス感染誘発性の喘息増悪に対するモンテルカストの効果を検討した。12ヶ月間でモンテルカストはプラセボと比較して喘息の増悪回数を31.9%減少させ、喘息増悪抑制作用が確認された(PREVIEW試験)。
8. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006;27:495-503.
無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験(4試験)のpost-hoc解析で、モンテルカスト群(n=1,439)、ベクロメタゾン群(n=894)、プラセボ群(n=740)でBMIと喘息コントロールを解析した。プラセボ群、吸入ステロイド薬群ではBMIが高まるにつれて喘息コントロールが低下するのに対して、ロイコトリエン受容体拮抗薬の反応性は維持された。
9. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, Wildhaber JH. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J.* 2005;25:289-94.
喘息、アレルギーの家族歴のある24名の10-26カ月の幼児に対して、無作為にモンテルカスト4mg、プラセボを投与した。モンテルカスト投与群で明らかに、FEV0.5、FeNOの改善が得られた。
10. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, Lee AJ, Turner J, Sant M. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ;175:323-9.
2-14歳の間欠型気管支喘息患者を対象に調査。モンテルカスト投与群では喘息による予定外受診回数が35%減少した。

12 マーカー決定のための基礎資料

11. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, Sears MR. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics*. 2007 ;120:e702-12.
2-14歳の約95%はICS投与中の気管支喘息患者に、LTRAを追加投与した場合、喘息症状が悪化した日数は53%減少した。
12. Cai C, Yang J, Hu S, Zhou M, Guo W. Relationship between urinary cysteinyl leukotriene E4 levels and clinical response to antileukotriene treatment in patients with asthma. *Lung*. 2007 ;185:105-12.
安定期の軽症、中等症の成人喘息48人を対象とし、LTRAを4週間使用し、臨床症状、b-MDI使用頻度、血清総IgE値、%PEF、尿中uLTE4値を測定し、治療反応予測因子を検討した。結果、25人(52%)がLTRA responderであった。LTRA responderはnonresponderと比較してuLTE4が高いことが明らかとなった。
13. Nieto A, Pamies R, Oliver F, Medina A, Caballero L, Mazon A. Montelukast improves pulmonary function measured by impulse oscillometry in children with asthma (Mio study). *Respir Med*. 2006;100:1180-5.
IOSを用い、モンテルカストの効果について検討した。オープン法で、23人の小児気管支喘息患者を対象に4週間モンテルカストを投与した群と無投薬の対照23人。全てのオシオパラメーターは投薬前後で改善し、特に末梢気道の評価であるXrs5は顕著に改善した。コントロール群ではオシオメーターの改善はなかった。肺機能では改善なかったが、コントロール群でMMFの低下を認めた。
14. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD, Sayre JW, Liu W, Elashoff R, Tashkin DP. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J*. 2006;27:307-15.
HRCTを用いて、モンテルカストの効果について検討した。randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trialで検討され、18-65歳の喘息患者、16名を対象とした。モンテルカスト投与群で、メサコリン投与前のHRCTで有意にair trapping像が減少と、QOLや症状スコアが改善した。肺機能は改善みられなかった。
15. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20:691-700.
肺機能検査を用い、BUD、Montelukast、formoterolの効果について検討した。randomised, placebo-controlled, double-blind trialで検討され、6-18歳の中等症のアトピー型喘息患者を対象に行った。B群(BUD)29名、M群(Montelukast)29名、BM群(BUD+MK)29名、BF群(BUD+formoterol)29名、プラセボ群27名で検討した。FEV1.0、Rint、SRawは全群とも改善を認めた。MMFについてはB+M群、M群、に改善をみとめた。Rintに関しては、モノテラピー群(B, M)より、2剤投与群(B+M, B+F)で有意に効果があった。
16. Fritscher LG, Rodrigues MT, Zamel N, Chapman KR. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma. *Respir Med*. 2009;103:296-300.
呼気NOを用いてMK単独と、FP+FP群とFP+MK群で検討した。成人中等症喘息18名を対象として行われた。先に3週間FPで治療その後FPあるいはMKを追加して3週間経過観察した。検査開始前と比べ、FP+FP群とFP+MK群ともにeNOの低下を認めた。MK単剤ではeNOの低下を認めず。
17. Lex C, Zacharasiewicz A, Payne DN, Wilson NM, Nicholson AG, Kharitonov SA, Barnes PJ, Bush A. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes and airway remodeling in childhood asthma: a pilot study. *Respir Res*. 2006 ;7:63.
背景:システニールロイコトリエン(CysLTS)は気道のリモデリングに重要な役割を果たすとされている。以前の報告ではCysLTSは平滑筋を増殖させると言われた。最近CysLTSは呼気凝縮液(EBC)中で測定されてきた。この研究の目的はEBC中のCysLTSと他の気道のリモデリングのマーカー、例えば気管支生検による網状基底膜の肥厚の関係を検討することである。方法:対象は4-15歳の29名の小児気管支喘息患者でその重症度は中等症から重症持続型喘息であった。これらの患者について気管支鏡検査を臨床評価の一つとして行った。対象者は肺機能を行い、CysLTS測定用のEBCを集め、その後24時間以内に生検を行った。結果:EBC中のCysLTSはモンテルカストで治療した患者では、そうでない患者よりも有意にCysLTSが低値であった。(36.62±249.1pg/ml, p=0.004)また、EBCのCysLTSとモンテルカストで治療されていない網状基底膜の厚さはr=0.75, p=0.003の相関があった。結論:EBC中のCysLTSは網状基底膜の肥厚と関連する。
18. Lima JJ, Zhang S, Grant A, Shao L, Tantisira KG, Allayee H, Wang J, Sylvester J, Holbrook J, Wise R, Weiss ST, Barnes K. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ;173:379-85.
米国252人を対象としLTRAを6ヶ月間使用し、喘息の増悪頻度、 Δ FEV1を指標として効果不良因子を解析した。結果、ALOX5, MRP1, LTC4s, LTA4HのSNPはLTRAの効果不良因子であることが明らかとなった。

19. Telleria JJ, Blanco-Quiros A, Varillas D, Armentia A, Fernandez-Carvajal I, Jesus Alonso M, Diez I. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in moderate persistent asthma. *Respir Med.* 2008;102:857-61.
スペインの中等症、成人喘息患者61人を対象としLTRAを6ヶ月間使用し治療反応予測因子を検討した。結果、LTRA responderはALOX5のSNP5/5 repeat or 4/5 repeatが関与することが明らかとなった。
20. Klotsman M, York TP, Pillai SG, Vargas-Irwin C, Sharma SS, van den Oord EJ, Anderson WH. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase biosynthetic pathway and variable clinical response to montelukast. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17:189-96.
喘息患者174症例を対象とし、LTRAを使用し治療反応因子を検討した。LTRA responderはCYSLTR2(rs91227, rs912278), ALOX5(rs4987105, rs4986832)のSNPが関与することが明らかとなった。
21. Kim JH, Lee SY, Kim HB, Jin HS, Yu JH, Kim BJ, Kim BS, Kang MJ, Jang SO, Hong SJ. TBXA2R gene polymorphism and responsiveness to leukotriene receptor antagonist in children with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:51-9.
韓国の小児喘息695人とコントロール159人を対象としLTRAの治療反応因子を検討した。結果、LTRA responderはTBXA2R+795T/Cが関与する、TBXA2R+795T/CはIgE産生、好酸球性炎症、喘息重症度とも関与することが明らかとなった。
22. Kang MJ, Lee SY, Kim HB, Yu J, Kim BJ, Choi WA, Jang SO, Hong SJ. Association of IL-13 polymorphisms with leukotriene receptor antagonist drug responsiveness in Korean children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pharmacogenet Genomics.* 2008 ;18:551-8.
韓国の小児喘息374人、コントロール242人を対象としLTRA使用前後に運動誘発試験を行い、治療効果判定とIL-13SNPについて解析した。結果、IL-13+2044G/Aはアトピー因子、重症の運動誘発喘息に関連、IL-13-1112C/TはLTRA responderに関与していることが明らかとなった。
23. Bizzantino JA, Khoo SK, Zhang G, Martin AC, Rueter K, Geelhoed GC, Goldblatt J, Laing IA, Le Souëf PN, Hayden CM. Leukotriene pathway polymorphisms are associated with altered cysteinyl leukotriene production in children with acute asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;81:9-15.
オーストラリアの発作時の2-6歳の小児喘息205人を対象としLTC4sのSNPsと尿中LTE4を測定し比較検討した。LTC4s-444A/A, LTC4s-1072G/G, CYSLTR1 927TT/T-ではuLTE4が非発作期と比較して高値であった。またCYSLTR1927Cアリルが喘息のリスクファクターであった。
24. Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, Howarth PH, Holgate ST, Holloway JW, Sayers I. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax.* 2000 ;55 Suppl 2:S28-31.
重症喘息患者で、LTC4合成酵素の変異がありLTC4産生量の多い患者では、ロイコトリエン受容体拮抗薬による改善効果が出やすい傾向が観察された。
25. Asano K, Shiomi T, Hasegawa N, Nakamura H, Kudo H, Matsuzaki T, Hakuno H, Fukunaga K, Suzuki Y, Kanazawa M, Yamaguchi K. Leukotriene C4 synthase gene A(-444)C polymorphism and clinical response to a CYS-LT(1) antagonist, pranlukast, in Japanese patients with moderate asthma. *Pharmacogenetics.* 2002;12:565-70.
日本人でLTC4S A(-444)Cの頻度は、一般対照で21.6%(n=171)、気管支喘息患者で19.4%(n=349)であった。pranlukast(225mg 2回/日)を4週間投与した。LTC4S A(-444)C多型とpranlukast反応性との間に関連を認めた。
26. Whelan GJ, Blake K, Kissoon N, Duckworth LJ, Wang J, Sylvester JE, Lima JJ. Effect of montelukast on time-course of exhaled nitric oxide in asthma: influence of LTC4 synthase A(-444)C polymorphism. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:413-20.
10~16歳の12例の喘息患者に対して、クロスオーバー二重盲検法にてモンテルカストまたはプラセボを投与した。モンテルカストはLTC4合成酵素の遺伝子多型がヘテロ接合型では、経時的な呼気中NO変化率の傾きを有意に低下させたが、A/Aホモ接合型ではこの低下がみられなかった。LTC4合成酵素遺伝子のA-444C多型はモンテルカストによる患者の呼気中NOに及ぼす効果の違いに関与すると考えられる。
27. Mougey EB, Feng H, Irvin C, Lima J. Montelukast plasma concentration associates with a common SNP on SLC02B1. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: S67.
患者間でモンテルカストの反応性が異なることに注目し、in vitroの試験系でモンテルカストの膜透過性を検討した。その結果、モンテルカスト吸収はトランスポーターを介しており、SLC02B1変異が血中濃度や薬剤反応性に関与していることが明らかとなった。すなわち、SLC02B1遺伝子多型はモンテルカストの薬物動態及び薬力学を決定する重要な因子と考えられる。

12 マーカー決定のための基礎資料

④ Th2サイトカイン阻害薬

Factor	Report
(検査所見)	
好酸球数、好塩基球数減少	文献1
IFN- γ 産生量低下	「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
(遺伝子多型 変異)	
LTC4S A-444C	「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
IL-13 R110Q	「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

1. Nakagawa T, Okayama Y, Oka T, Miyamoto T and on behalf of the IPD Research Group for Asthma. Identifying Predictors of Response to Suplatast Tosilate among Patients with Moderate to Severe Bronchial Asthma Receiving Inhaled Steroid Therapy Allergology International 2005; 54: 533-541
 %Eosと%BASOは、ICS投与中の中等症から重症気管支喘息に対するトリシル酸スプラタストの反応性を予測する良い指標となることが示された。

⑤ β_2 刺激薬

Factor	Report
(症状所見)	
運動誘発喘息	文献1
喘息罹患期間が10年以上	文献2
難治性喘息	文献3
(検査所見)	
FeNO高値(アトピー型喘息、ICS使用なし)	文献4, 5
気道過敏性亢進	文献6
末梢気道病変	文献7-10
(遺伝子多型 変異)	
ADRB2	文献11-33

1. Kume H, Kondo M, Ito Y, Suzuki R, Yamaki K, Takagi K. Effects of sustained-release tulobuterol on asthma control and beta-adrenoceptor function. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2002;29:1076-83.
 夜間早朝の症状、運動誘発喘息に β_2 刺激薬は有効である。
2. Ernst P, Franssen E, Chan CK, Okell M, O'Byrne P, Bai T. Predictors of a more favourable response to combined therapy with salmeterol and fluticasone as initial maintenance therapy in asthma. Respir Med. 2008;102:77-81.
 喘息患者 1606名を対象に調査。罹病期間>10年は、ICSと β_2 刺激薬の併用が効果が大きかった。
3. Streck ME. Difficult asthma. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:116-23.
 喘息を正確に診断することは、通常は容易であり、大部分の喘息患者は相応しい治療を受けることが出来る。しかし、喘息患者の約5%は、吸入療法を極量まで施行しても、コントロール不良な状態にある。治療抵抗性または難治性喘息の患者には、厳格かつ系統だった診断と治療が必要である。第一に、正確に喘息と診断されたのかどうかを見極める立場から、評価と検証を行う段階を経るべきである。多数の喘息類似疾患、及びそれらとの鑑別について考慮すべきである。次に、喘息の悪化因子を同定し除外する必要がある。喫煙、職場における曝露因子、アレルギー性鼻炎は、症状を悪化させる。難治性喘息患者の大

半は、高容量のステロイドおよびLABA吸入を必要とする。さらに、これらの患者では、吸入療法を極量まで行った場合でも、経口ステロイドの連日投与または大量療法を要することがしばしばである。これらの患者においては、炎症が遷延化し、抵抗性の炎症とでも言うべき状態にあると考えられる。喘息治療のコンプライアンスが不良であることを示唆する研究は数多い。吸入ステロイドとLABAの併用療法の場合、同一のインヘラーを用いると患者コンプライアンスは改善する。特定の患者の中には、ロイコトリエン調整剤または抗IgE抗体による治療を追加することで、喘息のコントロールが良好となり、さらにステロイド減量が可能となる者も存在する。最近の検討では、メソトレキセートの有用性を裏付けるものはない。最新の知見では、難治性または治療抵抗性喘息のフェノタイプが存在することが示唆されている。これらのサブグループが判明すれば、不可逆的な気道閉塞肺機能を正常化して、テーラーメイド医療を行い、過剰医療を防ぐことが可能となる。

4. Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Defilippi AC, Fregonese L, Battistini E, Biraghi MG, Rossi GA. Correlations between exhaled nitric oxide levels, blood eosinophilia, and airway obstruction reversibility in childhood asthma are detectable only in atopic individuals. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:358-63.

小児 92名を対象におこなった調査で、FeNO高値（アトピー型喘息、ICS使用無し）は β_2 刺激薬に対する反応性良好であった。

5. Colon-Semidey AJ, Marshik P, Crowley M, Katz R, Kelly HW. Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:385-92.

5-16才の49名を対象に調査。FeNO高値は β_2 刺激薬の反応性良好であった。

6. Parker AL. Airway reactivity is a determinant of bronchodilator responsiveness after methacholine-induced bronchoconstriction. *J Asthma.* 2004;41:671-7.

喘息患者764名を対象に調査。気道過敏性亢進がある場合 β_2 刺激薬が有効である。

7. Gelb AF, Taylor CF, Simmons M, Shinar C. Role of add-on zileuton on total exhaled, large airway, and small airway/alveolar nitric oxide in moderate-severe persistent adult asthmatics on fluticasone 250 microg/Salmeterol 50 microg. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009 ;22:516-21.

呼気NOを用いて、F/S使用患者にLTRA(zileuton)を加え、効果を見る。対象は22名の非喫煙、中等症から重症の成人喘息患者。シングルブラインド、1年以上 fluticasone 250 μ g/Salmeterol 50 μ g使用の患者にLTRA(zileuton)を追加し、肺機能・呼気NO（中枢気道・末梢気道別々に測定）を測定した。呼気NOは有意な差はなかった。肺機能検査でFEV1.0%、%FEV1.0に軽度改善をみた。

8. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β_2 -agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ;172:1497-504.

シンチグラムを使用し、Tc99mラベルしたalbuterolの粒子径の違いで肺への沈着をみた。6mm、3mm、1.5mmの3群に分けて検討。粒子が細かい方がより末梢まで拡大した。

9. Bourdin A, Paganin F, Préfaut C, Kieseler D, Godard P, Chanez P. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy.* 2006 ;61:85-9.

クロー징ボリュームを使用して、N₂の排泄スローブが末梢気道病変を反映し、従来のスパイロのV50やMMFでは評価できない。対象は18-53歳の喘息患者24名（内13名は女性）。

10. Nelson HS, Gallegos CM, Silveira LJ, Newell JD, Gelfand EW. Effect of the inhaled corticosteroid mometasone on small airway patency in patients with asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2009 ;30:284-92.

SABAのみ使用の軽症から中等症の成人喘息12名にモメタゾン吸入と対象14名（プラセボ投与群）に対し、スパイロや、メサコリンの気道過敏性テストを行い、モメタゾン吸入群では末梢気道の指標のMMFの改善をみた。

11. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest.* 1997 ;100:3184-8.

496名の特に選別していない10歳前後の小児（白人、ヒスパニック系、およびそれらの混血）を対象に、albuterol吸入前後で呼吸機能を測定した。1秒量の予測値に対する割合が、15.3%以上増した頻度は、喘息患者と健常児で16:Arg+Arg > 16:Arg+Gly > 16:Gly+Glyの順に高かった。27:Gln/Gluは無関係であった。

12 マーカー決定のための基礎資料

12. Lipworth BJ, Hall IP, Tan S, Aziz I, Coutie W. Effects of genetic polymorphism on *ex vivo* and *in vivo* function of β_2 -adrenoceptors in asthmatic patients. *Chest*. 1999;115:324-8.
60名の軽症～中等症の喘息患者で、末梢血リンパ球のアドレナリン受容体密度や結合定数、cAMPの基礎値、isoproterenol刺激時のcAMPの上昇反応をみたが、16:Arg/Gly、27:Gln/Gluは無関係であった。メタコリン吸入による気道攣縮後のformoterol吸入の効果についても同様であった。
13. Kotani Y, Nishimura Y, Maeda H, Yokoyama M. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms affect airway reosiveness to salbutamol in asthmatics. *J Asthma*. 1999 ;36:583-90.
117名の喘息患者においてsalbutamolの吸入による気道反応性をみたところ、16:Gly+Glyでは16:Arg+Glyまたは16:Arg+Argに比較して低かった。
14. Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, Eberle LV, Self TH, Johnson JA. Impact of genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 ;65:519-25.
16名の安定した喘息患者で、 β_2 刺激薬の吸入を12時間控えた後、albuterolを8 mg内服後の呼吸機能をみた。1秒量の上昇率やalbuterolの血中濃度で補正した1秒量は、16:Arg+Argでは16:Arg+Glyまたは16:Gly+Glyに比較して高かった。
15. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Cooper DM, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Kraft M, Kunselman S, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, McLean DE, Peters SP, Silverman EK, Sorkness CA, Szeffler SJ, Weiss ST, Yandava CN. The effect of polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:75-80.
190名の喘息患者を対象に、albuterolの定期吸入か頓用吸入を16週間続けた。定期吸入した16:Arg+Arg の患者での午前のPEFRは、頓用吸入群より低かった。夕のPEFRも同様であった。27:Gln/Gluは無関係であった。
16. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of β_2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax*. 2000 ;55:762-7.
115名の軽症ないし中等症喘息患者において、偽薬、salbutamol、salmeterolいずれかの定期吸入をクロスオーバー法で24週間行った。16:Arg+Argではsalbutamol吸入時の喘息発作の頻度が16:Arg+Glyまたは16:Gly+Glyに比較して高かった。16:Arg+Argではsalbutamol吸入時の重症発作が偽薬吸入時より多かった。Salmeterolではそのような現象は観察されなかった。
17. Lipworth B, Koppelman GH, Wheatley AP, Le Jeune I, Coutie W, Meurs H, Kauffman HF, Postma DS, Hall IP. β_2 adrenoceptor promoter polymorphisms: extended haplotypes and functional effects in peripheral blood mononuclear cells. *Thorax*. 2002;57:61-6.
96名のイギリス人喘息患者の末梢血リンパ球を、isoprenalineで刺激した際のcAMP産生量は、16:Arg/Glyと無関係であった。
18. Lee DK, Bates CE, Lipworth BJ. Acute systemic effects of inhaled salbutamol in asthmatic subjects expressing common homozygous β_2 -adrenoceptor haplotypes at positions 16 and 27. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 ;57:100-4.
各8名のハプロタイプArg16-Gln27とGly16-Glu27のホモ接合体間で、salbutamol吸入後の全身的影響をみた。Arg16-Gln27では血清カリウムイオン濃度や拡張期血圧の低下量が大きかった。
19. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, Kraft M, Kunselman SJ, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Liggett SB, Martin RJ, Mitra N, Peters SP, Silverman E, Sorkness CA, Szeffler SJ, Wechsler ME, Weiss ST, Drazen JM; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*. 2004 ;364:1505-12.
37名の米国人喘息患者を対象に、albuterolの定期吸入を16週間続けた。朝のPEFRは16:Arg+Arg で16:Gly+Glyに比べて低く、偽薬吸入よりも低かった。
20. Cho SH, Oh SY, Bahn JW, Choi JY, Chang YS, Kim YK, Min KU, Kim YY. Association between

bronchodilating response to short-acting β -agonist and non-synonymous single-nucleotide polymorphisms of β -adrenoceptor gene. Clin Exp Allergy. 2005;35:1162-7.

95名の韓国人小児喘息患者において、メサコリン吸入により1秒量を前値のおよそ70%に低下させた後、albuterol吸入による回復率をみた。16:Arg+Arg > 16:Arg+Gly > 16:Gly+Glyの順に反応性が高かった。ハプロタイプでは Arg16 Gln27のホモ接合体と Arg16Gln 27/Gly16 Glu27が同様に高かった。

21. Choudhry S, Ung N, Avila PC, Ziv E, Nazario S, Casal J, Torres A, Gorman JD, Salari K, Rodriguez-Santana JR, Toscano M, Sylvia JS, Alioto M, Castro RA, Salazar M, Gomez I, Fagan JK, Salas J, Clark S, Lilly C, Matallana H, Selman M, Chapela R, Sheppard D, Weiss ST, Ford JG, Boushey HA, Drazen JM, Rodriguez-Cintron W, Silverman EK, Burchard EG. Pharmacogenetic differences in response to albuterol between Puerto Ricans and Mexicans with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005 ;171:563-70.

684名のプエルトリコ人およびメキシコ人喘息患者とその家族で、気管支拡張薬の反応性をみた。1秒量が予測値の80%未満のプエルトリコ人のみで、Arg16アレルは高い反応性と関連していた。

22. Kukreti R, Bhatnagar P, B-Rao C, Gupta S, Madan B, Das C, Guleria R, Athavale AU, Brahmachari SK, Ghosh B. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms and response to salbutamol among Indian asthmatics*. Pharmacogenomics. 2005; 6:399-410.

80名のインド人喘息患者を対象に、salbutamol吸入後の気道反応性をみた。予測値に対する1秒量の改善率が15.3%以上を反応良好群とすると、16:Glyアレルや16:Gly+Glyは16:Argアレルや16:Arg+Argより反応良好群に多かった。他のSNPは無関係であった。

23. Woszczek G, Borowiec M, Ptasinska A, Kosinski S, Pawliczak R, Kowalski ML. β_2 -ADR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy. Allergy. 2005;60:1412-7.

110名のポーランド人の鼻炎あるいは喘息患者を対象に、salbutamol吸入後の1秒量の改善率をみた。16:Arg+Argは16:Arg+Glyまたは16:Gly+Glyと比較して、有意に改善率が高かった。

24. Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, Edwards LD, Klotsman M, Anderson WH, Dorinsky PM. Salmeterol response is not affected by β_2 -adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006 ;118:809-16.

183名の喘息患者を対象に、salmeterolとfluticasoneの合剤の吸入を12週間続けた。朝のPEFR上昇量は、16:Arg/Glyの影響を受けなかった。

25. Tellería JJ, Blanco-Quirós A, Muntión S, Antonio Garrote J, Arranz E, Armentia A, Díez I, Castro J. Tachyphylaxis to β_2 -agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. Respir Med. 2006 ;100:1072-8.

80名のスペイン人喘息患者で、 β_2 刺激薬の治療効果を検討すると、反応性良い患者での16:Glyアレルや27:Gluアレル頻度は、反応性の乏しい患者群と比較して高かった。

26. van Veen A, Wierenga EA, Westland R, Weller FR, Hart GA, Jansen HM, Jonkers RE. Limited β_2 -adrenoceptor haplotypes display different agonist mediated airway responses in asthmatics. Respir Res. 2006 ;7:19.

45名の軽症～中等症のオランダ人喘息患者を対象に、2週間のterbutalineの定期吸入後、fenoterolを200～1600mgまで段階的に吸入させて行く過程での、メサコリン気道過敏性を測定した。偽薬を2週間吸入させた時と比較して、ハプロタイプCys19 Arg16 Gln27/Arg19 Gly16 Glu27とCys19 Gly16 Gln27/Arg19 Gly16 Glu27では、有意に気道過敏性が亢進した。

27. Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting β_2 -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. Lancet. 2007 ;370:2118-25.

約2600名の種々の民族背景を持つ喘息患者を対象に、budesonideとformoterolの合剤、あるいはfluticasoneとsalmeterolの合剤の吸入を6-7ヶ月行った。重症発作の頻度は16:Arg/Glyや吸入製剤の影響を受けなかった。

12 マーカー決定のための基礎資料

28. van Veen A, Weller FR, Wierenga EA, Jansen HM, Jonkers RE. The influence of the AA 16 β_2 -adrenoceptor polymorphism on systemic and airway responses in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:73-8.

20名のオランダ人喘息患者を対象に、2週間terbutalineあるいは偽薬の吸入をさせた。その後terbutalineの皮下注による1秒量の増加は、terbutalineの前吸入の影響を受けず、16:Arg/Glyの影響も認められなかった。

29. Mokry M, Joppa P, Slaba E, Zidzik J, Habalova V, Kluchova Z, Micietova L, Rozborilova E, Salagovic J, Tkacova R. β_2 -adrenergic receptor haplotype and bronchodilator response to salbutamol in patients with acute exacerbations of COPD. *Med Sci Monit.* 2008 ;14:CR392-8.

107名のCOPD急性増悪患者を対象に、salbutamol吸入後の呼吸機能をみた。ハプロタイプGly16-Glu27陽性患者では、それが陰性の患者と比較して1秒量やPEFRが低かった。

30. Kim SH, Ye YM, Hur GY, Lee HY, Jee YK, Lee SH, Holloway JW, Park HS. Effect of β_2 -adrenergic receptor polymorphism in asthma control of patients receiving combination treatment. *Yonsei Med J.* 2009 ;50:182-8.

43名の韓国人喘息患者を対象に、budesonideとformoterolの合剤を24週間吸入させた。16:Arg+Argでは16:Arg+Glyまたは16:Gly+Glyに比較して、最大中間呼気流量、1秒量が高く、QOLスコア、症状スコアともに良好であった。

31. Carroll CL, Stoltz P, Schramm CM, Zucker AR. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms affect response to treatment in children with severe asthma exacerbations. *Chest.* 2009 ;135:1186-92.

37名のICUに入院した重症喘息患児を対象に、albuterolの持続吸入後、静注療法を施行した。16:Arg+Argでは16:Arg+Glyまたは16:Gly+Glyに比較して、ICU入院期間や持続的albuterol吸入期間が短かった。27:Gln/Gluは無関係であった。

32. Park HW, Yang MS, Park CS, Kim TB, Moon HB, Min KU, Kim YY, Cho SH. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy.* 2009 ;64:778-83.

138名の韓国人重症喘息患者を対象に、チオトロピウムを1日1回8週間、それまでの治療に追加吸入させた。遺伝子多型解析が施行された80名では、16:Gly+Glyは16:Arg+Argまたは16:Arg+Glyの約5倍のオッズ比で、1秒量の改善(15%あるいは200ml以上)がみられた。27:Gln/Gluは無関係であった。

⑥ テオフィリン薬

Factor	Report
(症状所見)	
ステロイド薬との相乗効果	文献1
運動誘発喘息	文献2
(遺伝子多型 変異)	
CYP1A2 G-2964A	文献3, 4
CYP1A2 G-3858A	文献3, 4
CYP1A2 C-164A	文献3, 4
CYP1A2 G-3594T	「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

1. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med.* 1997;337:1412-8.
ICS治療中のコントロール不良気管支喘息患者に、テオフィリン追加とbudesonide 増量は同様の効果が得られた。
2. Nonomura K, Saito H, Haraguchi M, Akimoto K, Hashimoto K, Katsunuma T, Akasawa A, Ebisawa M, Nagakura T, Iikura Y, et al. The effect of sustained-release theophylline granules in the inhibition of exercise-induced asthma. *Alerugi.* 1992 ;41:29-35. [[Article in Japanese]
EIAの即時型反応と遅発型反応に対するテオフィリン除法製剤の効果を確認した。7-18歳の16名を対象とし、13例で即時型反応が抑制された。遅発型反応は6例中5例で抑制され、EIAに対する治療薬としてテオフィリン製剤の有用性が示唆された。
3. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari SY, Mitsuta-Izaki K, Matsuse H, Kinoshita M, Kohno S. Polymorphisms in the CYP1A2 gene and theophylline metabolism in patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 ;73:468-74.
シトクロムp450(CYP)1A2遺伝子多型によってテオフィリン代謝にかかわられると考えられている。喘息159人の健康ボランティア75人を対象にCYP1A2の遺伝子の第1イントロンを解析したところ-2964(G/A)、-1569(T/del)、155(T/G)、および731(C)の多型が同定された。-2964多型を有する患者にテオフィリンクリアランスがかなり低い人が存在した。潜在的副作用を考慮して、テオフィリンは、-2964のAアリルを有する場合慎重に投与されるべきかもしれない。
4. Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M, Kinoshita M, Funayama M, Kamataki T. Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem.* 1999 ;125:803-8.
CYP1A2 G-2964Aを持つ場合、喫煙者のCYP1A2活性が減少していることが明らかになった。

12 マーカー決定のための基礎資料

⑦ 吸入ステロイド薬

反応性予測

Factor	Report
(症状所見)	
家族歴	文献1, 2
過去1年以内に救急受診または入院 吸入抗原感作あり 男性 白人	文献3
ウイルス感染で増悪する喘息	文献4
乳児喘息	文献5,6
難治性喘息	文献7
小児中等症—重症持続型	「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
(検査所見)	
喀痰中好酸球%	文献8
末梢気道病変	文献9-13
eNO	文献14-17
EBC(呼気凝集液)	文献18-20
KF-kB binding Subunit mRNA 発現低下	文献21
治療前の血清 MMP-9/TIMP-1>0.2	文献22
初診時%V50,%V25,AchPC20が良好で 喀痰中好酸球数が少ない	「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
(遺伝子多型 変異)	
TBX21 H33Q	文献23
CRHR1(rs1876828, 242939, 242941)	文献24
FCER2 (rs28364072)	文献25
MIF G-173C	「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
IFN-γR1 L467P	「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

中止予測

Factor	Report
気道過敏性 正常化	「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
AchPC20>20mg/ml FP200μ以下で 6カ月以上発作がない	「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

1. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:540-6.

小学校入学前の気管支喘息の子供たちの吸入ステロイドの反応性について検討した。週3回以上で4週のうち75%以上の期間症状がある患者では、プラセボに比較して吸入ステロイドにより、症状が認められない日が明らかに増加した。気管支喘息の家族歴のある子供では、プラセボに比較して吸入ステロイドにより、症状が認められない日が明らかに増加した。気管支喘息の症状の頻度が少なく、家族歴がない場合は治療による有意な効果は認められなかった。

2. Koh YY, Lee MH, Sun YH, Park Y, Kim CK. Improvement in bronchial hyperresponsiveness with inhaled corticosteroids in children with asthma: importance of family history of bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ;166:340-5.

喘息患者において、吸入ステロイドによる気道過敏性の改善の程度はさまざまである。気道過敏性の改善の程度が、家族歴に関係するかを検討した。吸入ステロイド開始後6ヶ月の時点で、両親のうちどちらも気道過敏性を有していない群よりも、少なくとも両親のうちの一人が気道過敏性を有している群は、有意に気道過敏性の改善の程度が、少なかった。

3. Bachaier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, Strunk RC, Morgan WJ, Lemanske RF Jr, Moss M, Szeffler SJ, Krawiec M, Boehmer S, Mauger D, Taussig LM, Martinez FD; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1077-82.

就学前児童 285人を対象にした研究 過去1年に救急受診又は入院し、吸入抗原感作ある男性、白人はICSが有効である。

4. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, Savdie C, Collet JP, Khomenko L, Rivard G, Platt RW. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med.* 2009 ;360:339-53.

背景:ウィルス性喘鳴(VIW)は学童前にはしばしば診る疾患であるが適切な対処方法はまだはっきりしていない。我々は反復性のVIWを呈する児において高容量のフルチカゾンで早期投与しその効果と安全性を検討した。方法:1-6歳の129名の小児を1日2回のフルチカゾン(750 μ g)またはプラセボ群に振り分けた。そして、上気道感染の始まりにおいて開始し、最大10日間継続した。一次アウトカム、経口ステロイド使用、二次アウトカム症状、 β 2アゴニストの使用、救急外来受診、入院、薬物使用の中止、成長と骨密度の変化、コルチゾール基礎分泌量と副作用であった。結果:40人のうちフルチカゾングループでは8%の上気道感染者がステロイドの全身投与となったが、プラセボ群では18%であった。(OD 0.49; 95% CI 0.3~0.83)フルチカゾンで治療されている児はプラセボ投与群より身長伸びが少なかった。Zスコアの両群の差は体重で0.24であった。コルチゾールレベル、骨密度、副作用については両群に差がなかった。結論:学童前の重症のVIWの児では高容量のフルチカゾン早期投与は経口のステロイドの使用を減少させる。フルチカゾンによる治療は身長と体重の増加を少なくした。過剰投与の可能性を考えると、この予防的アプローチは長期の副作用が明らかになるまで臨床での実行には適さない。

5. Blic J, Scheinmann P. Early use of inhaled corticosteroids in infancy. *Paediatr Respir Rev.* 2000 ;1:368-71.

反復性喘鳴を呈する気管支炎の乳児の予後を正確に予測することができないことでICSの早期使用が議論を呼んでいる。気管支肺洗浄液のデータや疫学的調査ではより重症な例では気道の持続炎症を示唆している。ネブライザーを用いるステロイド吸入液による前方視的研究は日中・夜間の症状、気管支拡張の薬の使用、(経口)ステロイド投与減少効果について臨床的に有用であることを示している。症状の空白あるなしにかかわらず一次的なウィルス性の喘鳴を呈する乳児においてICSの使用はオーバートリートメントや副作用の危険性を有している。長期的な前方視的長期間のICSの効果と副作用、さらにはICSの乳児の自然歴への効果を検討するための研究が至急求められる。

6. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, Scheinmann P. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:14-20.

背景目的:吸入性ステロイドによる治療については重症の乳児喘息患者については相容れない結果が出ている。この研究の目的はネブライザー投与のブデソニドの、この年齢の喘息児でのコントロールの効果を検討することである。

方法:二重盲検法で重症喘息を有する40人の乳児にブデソニド懸濁液(1mg)かプラセボを1日2回、12週投与した。12週まで経過を追った。コンプレッサー駆動のジェットネブライザーを用いてブデソニドまたはプラセボを投与した。

結果:ブデソニドグループの方はプラセボグループよりも悪化が少なかった。(40%、83%、 $p < 0.01$)経口ステロイド治療の期間がブデソニドグループではより短く、日中ならびに夜間の喘鳴の出現頻度はブデソニドグループで低値だった。24

12 マーカー決定のための基礎資料

週間の喘息悪化のない患者の割合はブデソニドグループで28%、プラセボグループでは0%であった。ブデソニドグループでは多くの患者で喘息は改善した。これらの結果は重症喘息において乳児喘息の治療を改善または変更させた。
結論:ネブライザー投与のブデソニド(1mg×2/日)は重症乳児喘息患者において使用可能かつ効果的である。

7. Adcock IM, Ito K. Steroid resistance in asthma: a major problem requiring novel solutions or a non-issue?

Curr Opin Pharmacol. 2004;4:257-62.

重症喘息におけるステロイド不応性は、頻度は稀であるが、莫大な額の厚生費用を必要とする。このため、喘息患者全体の5%で、厚生費用総額の50%を占める事態に至っている。誤診、治療に関するコンプライアンスの欠如、および心療面での諸問題は、いずれも、患者のステロイド反応性悪化を招く可能性がある。これまでの報告(ENFUMOSA)によると、ステロイド抵抗性喘息を含む重症喘息は、異なる病態による疾患を、最低でも一種類、場合によっては複数、内包すると考えられる。Bio-airやTENORのような研究計画は、この点を確認づけるものとなるはずである。従って、ステロイド抵抗性あるいはステロイド依存性喘息を十分に分析することができれば、ステロイド受容体への結合リガンド欠落も含めたステロイド感受性の欠如、受容体核の異常な転位、炎症前駆性核タンパクとの関係の異常性などを、複数の機序に基づいて説明できるように、当然なるはずである。患者個別に明確にテーラーメイドされた治療が行われることも、考えられる。一例を挙げれば、受容体核の転位を促進する薬剤が、その病態を抱える患者のみに治療効果をもたらすような場合である。診断、治療に関するコンプライアンスの欠如、および心療面での諸問題が解決されさえすれば、真性ステロイド抵抗性・依存性の患者に、臨床家として接する機会は、たとえあるにしても非常に稀となるはずである。とはいうものの、少数の真性ステロイド抵抗性患者を管理するには、細分化された患者群に対応する高額なテーラーメイド医療が必要となろう。

8. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, Paggiaro P. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. Chest. 2006;129:565-72.

気管支喘息患者において、喀痰中の好酸球数と、吸入ステロイドの反応性を検討した。喀痰中の好酸球数が3%以下の場合、ICS治療に対して、臨床的、呼吸機能の面から有意な改善をもたらさなかった。

9. Thongngarm T, Silkoff PE, Kossack WS, Nelson HS. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. J Asthma. 2005;42:257-63.

スパイログラムのMMFを用いて評価。CFC-FP、HFA-BDPで18歳以上の喘息患者にシングルブラインドで前記2剤の比較。HFA-BDPの方がMMFを有意に改善する。

10. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. J Allergy Clin Immunol. 2006 ;118:340-6.

Sacinを使用し末梢気道の評価を行った。30名に対してDPI-BUDからHFA-BDPへ変更して肺機能・Sacin測定した。HFA-BDPはMMFや、Sacinが有意に改善し、粒子径が末梢気道病変に有効であるとした。

11. Tunon-de-Lara JM, Laurent F, Giraud V, Perez T, Aguilaniu B, Meziane H, Basset-Merle A, Chanez P. Air trapping in mild and moderate asthma: effect of inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2007 ;119:583-90.

HRCTを用い、末梢気道を評価。エントリーした58人中最終評価できたのは25人でこの人数で評価した。FPとHFA-BDPにてHRCTでHFA-BDPに改善をみた。

12. Fritscher LG, Rodrigues MT, Zamel N, Chapman KR. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma. Respir Med. 2009 ;103:296-300.

呼気NOを用いてMK単独と、FP+FP群とFP+MK群で検討した。成人中等症喘息18名を対象として行われた。先に3週間FPで治療その後FPあるいはMKを追加して3週間経過観察した。検査開始前と比べ、FP+FP群とFP+MK群ともにeNOの低下を認めた。MK単剤ではeNOの低下を認めず。

13. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Matsumoto H, Hirai T, Chin K, Mishima M. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. Pulm Pharmacol Ther. 2009 ;22:326-32.

IOSを用い、HFA-BDP26名とCFC-BDP12名でステロイドナイーブな軽症から中等症の喘息に対して末梢気道の評価を行った。HFA-BDPが末梢気道病変を改善した。