

14. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax*. 2000;55:232-4.
 経口ステロイド反応性の非侵襲的なマーカーとして、呼気NOと喀痰中の好酸球が有用か検討した。経口ステロイド投与前の呼気中のNOレベルが10ppb以上では経口ステロイドにより、83%の陽性予測率をもって1秒率の改善が認められた。喀痰中の好酸球が4%以上では68%の陽性予測率をもって1秒率の改善が認められた。呼気中のNOレベルと喀痰中の好酸球の組み合わせには、72%の陽性予測率だった。
15. Nishio K, Odajima H, Motomura C, Nakao F, Nishima S. Effect of inhaled steroid therapy on exhaled nitric oxide and bronchial responsiveness in children with asthma. *J Asthma*. 2006 ;43:739-43.
 吸入性ステロイド薬(ICS)による治療はeNOを減少させると報告されているが、ICSの気道反応性(BHR)への影響については議論中である。この研究の目的はICSのeNOとBHRの関係を検討することである。26人の喘息児(14人はICSの治療を受け(ICSグループ)、12人はICSの治療を受けていない(非ICSグループ))がこの研究に採用された。分画eNO(FeNO)を推奨されているonline法で検討した。BHR検討のためアセチルコリンによる誘発試験を行った。非ICSグループではFeNOがPC20と有意な相関を示したが、ICSグループで相関を示さなかった。我々の結果はICSの使用、BHRと気道炎症の間の関係を評価する際に考慮しなければならない事項がある。
16. Malerba M, Ragnoli B, Radaeli A, Tantucci C. Usefulness of exhaled nitric oxide and sputum eosinophils in the long-term control of eosinophilic asthma. *Chest*. 2008;134:733-9.
 成人喘息14人を対象としICS治療後に、呼気NO、喀痰好酸球、気道過敏性、呼吸機能を測定した。結果、ICS治療後、6ヶ月以降で呼気NO、喀痰好酸球は減少したが%FEV1、FEV1/FVC%は変化しなかった。以上の結果より、呼気NO、喀痰好酸球はICS stepup, stepdownの指標に有効である可能性がある。
17. Verini M, Peroni DG, Piacentini GL, Nicodemo A, Rossi N, Bodini A, Chiarelli F, Boner AL. Comparison of add-on therapy to inhaled fluticasone propionate in children with asthma: residual volume and exhaled nitric oxide as outcome measures. *Allergy Asthma Proc*. 2007 ;28:691-4.
 この研究の目的は、軽症ないし中等症持続型だが、まだ残気量(RV)が増加している小児気管支喘息患者に低用量のICSで治療した場合の肺機能とFeNOを検討することである。12人の患児に吸入性のフルチカゾンにモンテルカストまたはサルメテロールを追加することを2週間の交叉試験で検討した。サルメテロールはFEV1を増加させ、RVをeNOの減少なしに減少させた。モンテルカストの追加はRVとeNOを減少させた。しかし、モンテルカストの治療中はFEV1がV25~75には効果がなかった。モンテルカストの追加はFeNOを減少させ、それは病気のコントロールを改善する抗炎症効果と考えられる。
18. Robroeks CM, van de Kant KD, van Vliet D, Kester AD, Hendriks HJ, Damoiseaux JG, Wodzig WK, Rijkers GT, Dompeling E, Jöbsis Q. Comparison of the anti-inflammatory effects of extra-fine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 ;100:601-7.
 背景: 極微細、HFA-ベクロメサゾン、EF-HFA-BDPはその粒子の細かさという性質から他の吸入性ステロイドと異なる。それ故、EF-HFA-BDPは喘息の末梢気道の治療には特に有利である。目的: 喘息児においてEF-HFA-BDPをフルチカゾンドライバウダー(DPI)の抗炎症効果を気管支と肺胞のNOとEBCの炎症マーカーで検討した。方法: 6ヶ月の交叉試験において、6-12歳の33名の喘息児についてランダムにEF-HFA-BDP(200 μ gをオートヘラーで)とDPI(200 μ gをディスカスで投与した)一次のアウトカムは、肺胞NOと気管支NOである。二次のアウトカムは、EBC中の炎症マーカー、肺機能、悪化症状と副作用である。これらの変数は最初と各々の治療時期に記録した。結果: 肺胞NOと気管支NOの予測値 \pm SEは各々の治療前後でみた。4726.5 vs 4320.5ppb(有意差なし)
 1124.3 \pm 253.6 vs 1029.1 \pm 195.5PL/S(有意差なし)さらにEBC中の炎症マーカー、肺機能、症状は両者の間で差がなかった。EF-HFA-BDPの方が β 2の使用は少なかった。結論: EF-HFA-BDPの抗炎症効果は中等症の小児気管支喘息ではDPIと同様の効果であった。
19. Leung TF, Wong GW, Ko FW, Lam CW, Fok TF. Increased macrophage-derived chemokine in exhaled breath condensate and plasma from children with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004 ;34:786-91.
 背景: MDC、TARCやエオタキシンを含むTh2特異ケモカインはアレルギー性気道炎症の重要なメディエーターである。
 目的: 我々はこれらのケモカインがEBC中に検出できるか、そして小児喘息に関連するかについて検討した。
 方法: 大学教育病院の小児外来からの喘息児がGINAにより間欠型(IA)、持続型(PA)に分類してこの研究に加わった。EBCはディスポーサブルのキットを用いて集めた。同時にFENOとケミルミネセンスアナライザーで測定した。MDC、TARC、エオタキシンの濃度はサンドイッチELISAで測定した。これらの患者内の再現性はCVで検討した。
 結果: 41名の持続型喘息児と36名の間欠型喘息児が検討された。MDCとエオタキシンは殆ど全例のEBC中に存在した。TARC

12 マーカー決定のための基礎資料

は33名(32%)で測定したが、EBC中のMDCはIAに比してPAで高く、またコントロールよりも高かった。また、PAにおけるMDCもまたIAやコントロール群より高かった。血漿中のTARCもPAで高く、MDCはICSの治療を受けている患者では低値であった。
結論:FENOは喘息児で高いが血漿中のケモカインの量に関連しなかった。

20. Brunetti L, Francavilla R, Tesse R, Fiermonte P, Fiore FP, Loré M, Margiotta M, Armenio L. Exhaled breath condensate cytokines and pH in pediatric asthma and atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29:461-7.

小児においてEBCは気道炎症をモニターする非侵襲的手段と言われている。さらに、アトピー性皮膚炎(AD)は喘息へ移行する危険因子と言われている。この研究はEBCのpHとサイトカイン喘息児ならびAD児におけるT-helperTh1、Th2、T regulatoryによるサイトカインの濃度を検討した。

20人の喘息児、12人のAD児、20人のコントロール児のEBCのpH、IFN- γ 、IL-4、IL-10をELISAで検討した。ICS(フルチカゾン500 μ g/日、2週間)に反応してEBC中のpHを検討した。我々はEBCのpHのコントロールに比して喘息児やAD児で低値を示した。(6.9 \pm 0.2、7.0 \pm 0.2 対 7.4 \pm 0.4、 $P < 0.0001$)そして喘息治療によりpHは有意に増加した(7.2 \pm 0.2と6.9 \pm 0.2、 $p = 0.03$)。さらに、IL-4/IFN- γ の比は喘息児やAD児でコントロールに比して有意に高く(9.72 \pm 2.0、9.70 \pm 2.0、8.04 \pm 2.6)であり、ICSの治療後、減少した(6.4 \pm 5.4、9.72 \pm 2.0、 $p = 0.01$)。

我々はEBC中のIL-10がコントロールに比して有意に高値を示し(18.8 \pm 8.9、4.2 \pm 1.0、 $p < 0.002$)だが、ICSの治療によって有意には増加しなかった。我々のデータはEBCのIL-10はコントロール児に比較して喘息児とは異なるがICSの治療により敏感なマーカーになりえない。さらにAD児のEBCpHやTh2/Th1サイトカインのパターンは喘息児と類似していた。

21. Hakonarson H, Bjornsdottir US, Halapi E, Bradfield J, Zink F, Mouy M, Helgadottir H, Gudmundsdottir AS, Andrason H, Adalsteinsdottir AE, Kristjansson K, Birkisson I, Arnason T, Andresdottir M, Gislason D, Gislason T, Gulcher JR, Stefansson K. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 ;102:14789-94.

末梢血単核球細胞の遺伝子発現のパターンが、吸入ステロイドの反応性を予測できるかを検討した。吸入ステロイドに反応する群と反応しない群にわけて、11812個の遺伝子発現につき、11の遺伝子の発現が、84%の正確度をもってステロイド反応性を予知した。そのうち1つの遺伝子発現に関しては、81%の正確度であった。

22. Bossé M, Chakir J, Rouabhia M, Boulet LP, Audette M, Laviolette M. Serum matrix metalloproteinase-9:Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with steroid responsiveness in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ;159:596-602.

中等症から重症の気管支喘息患者において、血清中のMMP-9とTIMP-1の比が経口ステロイドの反応性を予測できるかを検討した。この比が低いものでは、経口ステロイドによりFEV1の改善が認められなかった。

23. Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, Silverman ES, Lake SL, Richter BG, Peng SL, Drazen JM, Glimcher LH, Weiss ST. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 ;101:18099-104.

TBX21は、転写因子T-betをコードし、ナイーブT細胞の発達に影響を与え、喘息の病態に関与する。とくにT-betノックアウトマウスは、気道の過敏性を獲得する。TBX21 33番目のHisがGluに変化すると、4年間の経過観察で、あきらかにPC20に有意な改善が得られた。

24. Weiss ST, Lake SL, Silverman ES, Silverman EK, Richter B, Drazen JM, Tantisira KG. Asthma steroid pharmacogenetics: a study strategy to identify replicated treatment responses. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1:364-7.

吸入ステロイド薬による喘息の治療には個体差がみられる。中等症から重症の喘息をもつ470名に対し、8週間の調査を行い、ステロイドpathwayにおける14候補遺伝子の131SNPを調べた。2つめの集団として、吸入ステロイドを4年使用している小児を、3つ目の集団として喘息成人集団を検討した。Corticotrophin-releasing hormone receptor 1(CRHR1)遺伝子のいくつかの多型が、3つの集団に関連していた。

25. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, Xu J, Richter BG, Klanderman BJ, Litonjua AA, Lazarus R, Rosenwasser LJ, Fuhlbrigge AL, Weiss ST. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 ;120:1285-91.
FCER2 (rs28364072) の homo患者は、ICS治療中の症状増悪が多い。

(2) 気管支喘息の寛解、再燃予測因子

Factor	Report
(症状所見)	
HD,mite感作、小児期の気道過敏性亢進、女性、習慣性喫煙は再発、非寛解因子	文献1
女性、好酸球増多は非寛解因子	文献2
現年齢40歳以上・罹病期間5年以上は再燃因子	文献3
禁煙と過去1年間喘息症状がないことは寛解因子	文献4
診断後1年以内の入院は非寛解因子	文献5
(検査所見)	
初診時FEV1/身長 ² が良好	文献6
初診時血清総IgE低値	「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
経過中IgE値の低下が大きい	「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
初診時喀痰好酸球数低値	文献7
末梢血好酸球数が高値	文献8
血清IL-4/IL-12低値	「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
CD4CD25陽性T細胞高値	「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
Foxp3陽性細胞数高値	「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
初診時FEV1%Ach気道過敏性軽度 (AchPC20 \geq 10000 μ g/mL)	文献9, 10
初診時%V50 \geq 80%	「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
メサコリン気道過敏性が0.5mg/ml以上	「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
eNO高値	「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
alveolarNO	「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)	
IL-12B C3757T	「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
TGF- β 1 C-509T	「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

12 マーカー決定のための基礎資料

1. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003 ;349:1414-22.
613人を対象にアンケートを行った。イェダニへの感作、小児期の気道過敏性、女性、喫煙は、再発と関連していた。発症年齢が初期であれば初期であるほど、再発の可能性が高い。
2. Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, Yildirim S, Tuncer A, Adalioglu G. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy.* 2006 ;61:869-77.
気管支喘息115名を対象に調査したところ、女性、好酸球増多は11年後の症状が持続していることが多く、好酸球増多は気道過敏性の亢進と関連していた。
3. Tonelli M, Bacci E, Dente FL, Bartoli ML, Cianchetti S, Di Franco A, Vagaggini B, Zingoni M, Paggiaro PL. Predictors of symptom recurrence after low-dose inhaled corticosteroid cessation in mild persistent asthma. *Respir Med*2006; 100:622-29.
成人喘息87人を対象とし、ICS中止後再燃するリスクファクターを検討した。結果、現年齢40歳以上、罹病期間5年以上が喘息再燃の重要な因子であることが明らかとなった。
4. Holm M, Omenaas E, Gislason T, Svanes C, Jøgi R, Norrman E, Janson C, Torén K; RHINE Study Group. Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study). *Eur Respir J*2007;30:62-5.
26-53歳の北欧成人喘息患者1153人を対象とし喘息の寛解因子について検討した。成人喘息の寛解因子としては性差は関連なく、禁煙と過去1年の喘息症状がないことが有意な寛解因子であった。
5. To T, Gershon A, Wang C, Dell S, Cicutto L. Persistence and remission in childhood asthma: a population-based asthma birth cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 ;161:1197-204.
6歳以前に喘息と診断され、11歳まで経過観察された3万4216人の小児気管支喘息患者を対象とした。半数(48.6%)は寛解した。気管支喘息と診断されて1年以内に入院した症例は非寛解率が3倍高かった。
6. Panhuysen CI, Vonk JM, Koëter GH, Schouten JP, van Altena R, Bleecker ER, Postma DS. Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 ;155:1267-72.
181人の成人喘息を対象とし、25年後の喘息の有無を調査した。気管支喘息寛解は、若年発症、初発時のFEV1高値、未処置の期間が短いこと、総血清IgEレベル(IU/L)、FEV1/height²が関連していた。
7. 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.
中等症の成人喘息67人を対象とし、ICS治療後に肺機能、メサコリン気道過敏性、PEF、喀痰好酸球を測定し、ICSの効果を反映する因子の検討を行った。結果、ベースラインのFEV1値と喀痰好酸球数(%)が Δ FEV1と相関を認めた。結論、喀痰好酸球3%以下はICS reponseが不良であることが明らかとなった。
8. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? . *Clin Exp Allergy.* 2008 ;38:767-73.
30ヶ月齢未満の反復性喘鳴児219人を対象とした。末梢血好酸球数 $\geq 470/\mu\text{l}$ 、血清総IgE ≥ 45 IU/mlの場合、6才まで喘鳴が持続する。
9. Taylor DR, Cowan JO, Greene JM, Willan AR, Sears MR. Asthma in remission: can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest.* 2005 ;127:845-50.
1972-1973でニュージーランドで生まれた出生コホート(n=1,037)の縦断的研究である。18歳の時点でFEV1/FVC比が低下していることは重要な再発因子であった。
10. Tsurikisawa N, Tsuburai T, Morita S, Toyoda N, Taniguchi M, Otomo M, Maeda Y, Miyazaki E, Akiyama K. Prognosis of bronchial asthma in adults. *Arerugi.* 2006 ;55:115-25. Japanese.
1168人の患者にアンケート調査を行った。初診時のFEV1%およびアセチルコリン気道過敏性が軽度の場合、寛解を維持していることが多かった。

(3) 食物アレルギーにおける寛解予測関連因子

Factor	Report
(症状所見)	
アトピー性皮膚炎の病歴およびその遷延	「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」研究班
アナフィラキシーの既往数が多い	「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」研究班
総除去品目が多い	「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」研究班
RAST2以下、HRT陰性、アナフィラキシー既往なし	「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」研究班
(検査所見)	
原因食品抗原特異的IgE値高値が遷延	「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」研究班
OM抗原刺激CD203c 発現	「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」研究班
卵白抗原刺激CD203c high%>20%	「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」研究班
OM抗原刺激CD203c high%>20%	「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」研究班
カゼイン抗原刺激CD203c high%>20%	「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」研究班
ω5グリアジン抗原刺激CD203c high%>20%	「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」研究班

アレルギー疾患管理に関する教育の重要性

1. Porter SC, Forbes P, Feldman HA, Goldmann DA. Impact of patient-centered decision support on quality of asthma care in the emergency department. *Pediatrics*. 2006 ;117:e33-42.

目的：喘息児を持つ親と、救急医療(ED)プロバイダー間におけるコミュニケーション障害は、喘息でED入院治療中の回復を遅らせ、かつ病気の重症化・長期化についての認識不足へとつながる。患者意志決定誘導方法として高名な喘息キオスクは、ガイドラインに基づいた治療を、患者ごとに進めるようED医療者に推奨している。EDにおける治療内容への喘息キオスクの影響度、特に、コミュニケーションに関わる対応についてプロバイダーがガイドラインをどの程度取り入れているかを評価し、親が申告する満足度との関連について検討した。方法：ある小児ED一施設において、基本的治療施行時期に合わせて、この臨床研究を実施する課程を設けた。喘息の既往歴があり呼吸器症状を呈した1歳から12歳までの子を持つ英語またはスペイン語で話す親を対象とした。親たちは、キオスクに従って、子供の病状、入院時の服薬状況、そして不満を記載した。基準期間の2ヶ月間は、キオスクからの引用は一切行わず、通常の治療を行った。次に1週間かけてED医療関係者にキオスクの周知を行い、その後3ヶ月間の介入検討期間を設けた。総ての親に対し、退院1週間後に電話による聞き取りを行った。基本的な評価は (1)重症喘息の患者に対する対象期間と介入期間の処方代 (2)二つの治療指標、すなわち、情報の共有とパートナーシップについての問題をスコア化した平均値によって行った。結果：5か月余、1090組の親子が候補となり、430組を対象とした。430組中、計286組(66.5%)が参加した。キオスクの重症度分類を286組中264組(92.3%)に適用した。計131組が基準期間に振り分けられ、13組が1週間の周知試行期間に、142組が介入検討期間に当たった。基準期間群(平均年齢5.3歳)が介入期間群(4.4歳)より年長だったが、慢性度重症度、人種、服薬状況に差は無かった。吸入糖質ステロイドの総処方数は、基準期間群、介入期間群に有意差を認めなかった(50分の9 対 43分の3)。吸入フルチカソンは、基準期間群より介入期間群に、より多く処方された(43分の2 対 50分の9)。情報共有についての問題報告件数では、両群間に差は無かった。パートナーシップ指数の平均値は、基準期間群1.5(SD:1.9)、介入期間群1.9(SD:1.4)で、介入期間に増加していた。この差は、子の性別、年齢、重症度で修正すると、下限ではあるが有意差を示した。情報共有障害を示す指数は、EDプロバイダーがキオスク指標に従わずに行動したとき(1.1+/-0.1)より、従って行動したときの方が低値(0.6+/-0.8)となった。考察：喘息キオスクは、種々のわずかな変化を治療の質にもたらす。キオスク推奨方法を活用しなかった医師がおり、このため介入の影響が限定的になった可能性がある。

2. Paasche-Orlow MK, Riekert KA, Bilderback A, Chanmugam A, Hill P, Rand CS, Brancati FL, Krishnan JA. Tailored education may reduce health literacy disparities in asthma self-management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 ;172:980-6.

背景：誤った健康情報の取得は、喘息治療に関する知識を貧困にし、metered-dose inhaler(MDI)手技を劣悪化させる結果をもたらすが、しかし、喘息の自己管理についての手技を学習する能力と、健康情報取得との関係性は、明らかにされていない。目的：この前方視コホート研究は、重症喘息の増悪により国内2都市の病院に入院した成人患者を対象とし、退院後の服薬およびMDIの正しい手技に関する指示を学習・実践する際の障害について解析した。方法：対象者は、退院時、正しいMDI手技、および喘息退院レジメについて同等に、退院時の30分間をかけて、一対一で、口頭・文書によるガイドラインに準拠した指導を受けた。結果：対象患者は73人。対象者中、16名(22%)に誤った健康情報取得を認めた。指導前の段階で、誤った健康情報取得と、喘息治療に関する知識の貧困との関連性(5.2/10 vs.7.2/10, p<0.001)、劣悪なMDI手技との関連性(3.2/6 vs.3.9/6, p=0.03)とも認められた。しかし、誤った健康情報取得と、退院レジメについての学習障害(p=0.33)、および実践困難(p=0.35)との関連性は認めなかった。同様に、誤った健康情報取得と、正しいMDI手技についての学習障害(p=0.26)、および実践困難(p=0.97)との関連性も認めなかった。この結果は、人口構成と喘息重症度についての変量解析を行っても同様であった。考察：考察これらの知見から、誤った健康情報取得は、喘息管理の技量の基礎を学習し記憶する際の障害としては、克服可能なものであることが示唆される。

12 マーカー決定のための基礎資料

3. Jones KP, Mullee MA, Middleton M, Chapman E, Holgate ST. Peak flow based asthma self-management: a randomised controlled study in general practice. British Thoracic Society Research Committee. Thorax. 1995 ;50:851-7.

背景：ピークフローに基づいた喘息自己管理計画が強く支持されていることに異論を唱える者はないが、しかし、この方法が有効であるという完成されたエビデンスを全く欠いた状況は、いまだに続いている。方法：25の一般診療所が参加するRandomised controlled studyで、家庭でのピークフロー記録に基づいた喘息自己管理プログラムと、単独のかかりつけ医またはかかりつけ看護師が、計画的な訪問を行って、診療録を必ず6か月以上にわたり記録した場合のプログラムを比較した。結果：研究プロトコルの基準を満たしたのは72名(自己管理群33名、計画訪問群39名)だったが、一方、少なくとも3か月以上の利用可能な日記録は84例(自己管理群39名、計画訪問群45名)だった。自己管理に関する教育期間分を、計画訪問群より余分な対象期間として設けることになった。自己管理群において、ピークフロー記録に対し、有用であるとの感想を持ったのは担当医28名(85%)、患者27名(82%)であった。対象期間中に、2群間で差を認めなかったのは、肺機能、有症状、QOL、処方薬代であった。日常活動性、QOLが低下したことが、自己管理群においてのみ明らかとなった。これら否定的な結果については、研究対象数が少なかったこと、対象の喘息が中等症であったこと、またそのような結果を記録した患者に与えられた自己管理計画が不適当であったことなどが、考えられる要因である。考察：日常診療において中等症の喘息を管理する場合、ピークフローを連日厳密に記録しても、予後に著明な変化は認められなかった。自己管理計画とピークフローメーター付与は、個々人の治療環境にあわせて変更する必要がある。

4. Wright J, Warren E, Reeves J, Bibby J, Harrison S, Dowswell G, Russell I, Russell D. Effectiveness of multifaceted implementation of guidelines in primary care. J Health Serv Res Policy. 2003 ;8

目的：エビデンスに基づいたプライマリーケア指針の実施状況について、個別的、集団的両面から見た効果を算定する。方法：非ランダム的に選定したラテン街区において、180の一般診療所を擁する二つの隣り合った保健医療圏について、指針の実施状況を比較検討した。喘息と狭心症についてのエビデンスに基づいた治療指針を、一方の地域では積極的に、もう一方では消極的に実施した。結果の検討は、喘息については喫煙率と吸入手技によって行った。狭心症については、喫煙率、血圧、アスピリン適応か禁忌か自己投与か、β遮断薬適応か禁忌か、定期入院の有無、処方薬、自己申告による変化によって行った。結果：指針の実施方法が積極的か消極的かの違いに関わらず、総ての検討区分の結果において、開始時点と追跡後の結果の間に改善が認められた。指針を遵守出来たという記録の総増加率は4%[95%信頼区間(CI):0.8]コントロール群に比べ介入群では、より高率であった。開始時に遵守されていない記録例のみを用いると、同内容の比較で、15%の差(95%CI:7.24)を認めた。積極実施群において、有意な改善を示したのは、狭心症患者における喫煙率であった。月間処方件数と入院件数は、実施期間中、ともに変化した。介入群、コントロール群間で変化率に有意差を認めなかった。健康調査官が指針を閲覧した率は、コントロール群に比べ介入群で著明な増加を示した(75%対25%)。介入の各段階の進捗と、自己申告における変化との間には有意な関連性が認められた($p < 0.05$)。考察：指針の集団的推進を行っても、評価指標の改善には無関係であった。しかしながら、国家的な施策の推進は、地域における推進に影響する可能性はあると考えられる。

5. Thoonen BP, Schermer TR, Jansen M, Smeele I, Jacobs AJ, Grol R, van Schayck OC. Asthma education tailored to individual patient needs can optimise partnerships in asthma self-management. Patient Educ Couns. 2002 ;47:355-60.

この論文は、患者教育と、喘息自己管理プログラムを構成する患者個人のニーズに対するテーラーメイド医療についての研究である。テーラーメイド教育プログラムは、双方向通信を使用して個人の情報ニーズ算定を行うことによって作成された。ステロイド依存性喘息患者のうち、計98名がテーラーメイド教育プログラムに加入し、計95名が通常の治療を受けた。結果集計は、回収された情報と患者満足度により行った。研究期間は、6か月。テーラーメイド教育プログラム群の患者は、情報ニーズが著明に減少し($p = 0.005$)ました。患者満足度は、この群では、87.9から93.7へと増大したが、通常の治療群では、変化がなかった($p = 0.000$)。このテーラーメイド教育プログラムを使用し、臨床的に有効な喘息自己管理プログラムの中に含まれるGP患者対話が改善した。この研究で得られた知見は、他の慢性疾患にも同様に応用可能であると考えられる。

6. Woolcock AJ. Strategies for the management of asthma. Respiriology. 1996 ;1:79-83.

喘息患者を治療する際の目標は、症状を明らかにし、症状およびその悪化を防ぎ、長期的には肺機能の低下を防ぐことである。医療従事者の果たすべき役割は、患者に喘息は何であるかを理解させ、喘息がしばしば慢性化長期化する疾患であるという認識のもとに、個々の患者に対して目標達成計画をたてることである。大多数の患者については、重症度・増悪因子を判定しながら正しく診断し、プライマリーケアの治療を施行することが可能であるが、時には喘息診療の専門家に依頼することも必要となる。治療上最も重要な決定となるのは、吸入ステロイドが必要かどうかの判断である。次いで重要なのが、患者ごとに嗜好や社会環境への個別の配慮をしながら、投与量、期間、投与方法を決定することである。本稿の目指すところは、最新の喘息治療戦略と、それを最も実践しやすい方法を示すことである。新たな重要戦略には、重症度を正確に評価すること、可逆的变化が見込まれる病期の中に患者個別の計画を迅速に導入すること、症状悪化を防ぐための吸入ステロイド・長時間作用型気管支拡張剤を用いた詳細な指示を与えることが含まれる。これらの戦略によって、今後診断される新たな喘息患者においては、経口ステロイド剤が不要となる時が、やがて訪れるであろう。そればかりか、複数の治療を併用し、良好な状態を保ちながら吸入ステロイドの減量を図ることも可能である。新たに開発されたロイコトリエン拮抗剤の有効性はまだ定かたではないが、中等症の喘息、または、例えばアスピリン喘息のような特殊な病態においては有用であると期待される。そして、将来にわたって最も重要な戦略とは、喘息の予防であろう。

13 参考資料

喘息予防・管理ガイドライン(JGL)2009(2009.10.29発行)における 長期管理における薬物療法

表 7-5 喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期 管理 薬	基本 治療	吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低～中用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
		上記が使用できない場合 以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 (症状が稀であれば必要なし)	上記で不十分な場合に以 下いずれか一剤を併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれが1 剤、あるいは複数併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不 良の場合は下記のいずれ かあるいは両方を追加 抗IgE抗体 ²⁾ 経口ステロイド薬 ³⁾
	追加 治療	LTRA以外の 抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の 抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の 抗アレルギー薬 ¹⁾	LTRA以外の 抗アレルギー薬 ¹⁾
発作治療 ⁴⁾		吸入SABA	吸入SABA	吸入SABA	吸入SABA

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、LABA：長時間作用性β₂刺激薬、SABA：短時間作用性β₂刺激薬

- 1) 抗アレルギー薬とは、メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミンH₁拮抗薬、トロンボキサンA₂阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬を指す。
- 2) 通年性吸入抗原に対して陽性かつ血清総IgE値が30～700 IU/mLの場合に適用となる。
- 3) 経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。他の薬剤で治療内容を強化し、かつ短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は、必要最小量を維持量とする。
- 4) 軽度の発作までの対応を示し、それ以上の発作については7-2を参照。

表 7-6 未治療患者の症状と目安となる治療ステップ

	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
対象 となる 症状	(軽症間欠型相当) ・症状が週1回未満 ・症状は軽度で短い ・夜間症状は月に2回未満	(軽症持続型相当) ・症状が週1回以上、 しかし毎日ではない ・月1回以上日常生活 や睡眠が妨げられる ・夜間症状は月2回未 満	(中等症持続型相当) ・症状が毎日ある ・短時間作用性吸入β ₂ 刺激薬がほぼ毎日必 要 ・週1回以上日常生活 や睡眠が妨げられる ・夜間症状が週1回以 上	(重症持続型相当) ・治療下でもしばしば 増悪 ・症状が毎日ある ・日常生活が制限され る ・夜間症状がしばしば

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(JPGL)2008(2008.12.13発行)における発作時および長期管理における薬物療法

発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β ₂ 刺激薬吸入	β ₂ 刺激薬吸入(反復可 ^{**}) 酸素投与(Spo ₂ <95%)	入院 β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{**} 酸素投与 輸液 ステロイド薬静注 ^{**}	入院 イソプロテレノール持続吸入 ^{**} 酸素投与 輸液 ステロイド薬静注反復 ^{**}
追加治療	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{**}	(基本的に入院) ステロイド薬投与 ^{**} (静注・経口) 輸液 アミノフィリン持続点滴(考慮) ^{**} 、 ^{**}	イソプロテレノール持続吸入 ^{**} ステロイド薬静注反復 ^{**} アミノフィリン持続点滴(考慮) ^{**} 、 ^{**}	気管内挿管 人工呼吸管理 アミノフィリン持続点滴(考慮) ^{**} 、 ^{**} 麻酔薬(考慮)

長期管理で治療ステップ3以上の治療を受けている患者の発作に対しては、1ランク上の治療を考慮する。

[注意事項]

- ^{**} β₂刺激薬吸入は15～30分後に効果判定し、20～30分間隔で3回まで反復可能である。大発作以上では必要に応じて随時吸入する。
- ^{**} ステロイド薬は注射薬を10分程度かけて静注または30分程度かけて点滴静注するか、内服薬を経口投与する。乳児では基本的に入院して行う治療である。全身性ステロイド薬の安易な投与は推奨されない。その使用は、1か月に3日間程度、1年間に数回程度とする。これを超える場合は小児アレルギー専門医を紹介する。
- ^{**} イソプロテレノールを持続的に吸入する(第7章p.86、本章p.133参照)。この治療が不可能な施設では、β₂刺激薬吸入を反復する。
- ^{**} 症状に応じ、ヒドロコルチゾン5mg/kgを6～8時間ごと、またはプレドニゾンやメチルプレドニゾンは0.5～1mg/kgを6～12時間ごとで使用。
- ^{**} 過剰投与にならないように注意。痙攣性疾患のある乳児への投与は原則として推奨されない。発熱時の使用は適用の有無を慎重に考慮する。
- ^{**} 本治療は小児喘息の治療に精通した医師の下で行われることが望ましい。

表9-4 医療機関での小児気管支喘息発作に対する薬物療法プラン(2歳未満)

表7-1 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン(2～15歳)

2～6歳				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β ₂ 刺激薬吸入	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{**} 酸素吸入(Spo ₂ <95%で考慮)	入院 β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{**} 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注 ^{**} アミノフィリン持続点滴 ^{**}	入院 イソプロテレノール持続吸入 ^{**} 酸素吸入、輸液、 ステロイド薬静注反復 ^{**} アミノフィリン持続点滴 ^{**}
追加治療	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{**}	ステロイド薬投与(静注・経口) ^{**} and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴 ^{**} (小児喘息の治療に精通した医師のもとで行われることが望ましい) 外来で上記治療に対する反応を観察し、反応不十分な場合は入院治療考慮	イソプロテレノール持続吸入 ^{**} ステロイド薬静注反復 ^{**}	イソプロテレノール持続吸入(イソプロテレノール増量考慮) ^{**} アシドーシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 麻酔薬(考慮)
6～15歳				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β ₂ 刺激薬吸入	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{**} 酸素吸入(Spo ₂ <95%で考慮)	入院 β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{**} 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注 ^{**} アミノフィリン持続点滴 ^{**}	入院 イソプロテレノール持続吸入 ^{**} 酸素吸入、輸液、 ステロイド薬静注反復 ^{**} アミノフィリン持続点滴 ^{**}
追加治療	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{**}	ステロイド薬投与(静注・経口) ^{**} and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴 ^{**} 反応不十分な場合は入院治療考慮	イソプロテレノール持続吸入 ^{**} ステロイド薬静注反復 ^{**}	イソプロテレノール持続吸入(イソプロテレノール増量考慮) ^{**} アシドーシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 麻酔薬(考慮)
<p>・発作を反復している症例では、発作の原因を検討し適切な生活指導を行い、長期管理薬の再検討を行う。 ・ステロイド薬の頻回あるいは持続的な全身投与は副作用の恐れがある。短期間で中止すべきであり、漫然とは使用しないことが大切である。必要ならば、小児アレルギーの専門医を紹介する。</p>				
<p>^{**} β₂刺激薬吸入は15～30分後に効果判定し、20～30分間隔で3回まで反復可能である。</p>				
<p>^{**} 全身性ステロイド薬投与： 静注：ヒドロコルチゾン5～7mg/kg、6時間ごと。またはプレドニゾン初回1～1.5mg/kg、以後、0.5mg/kg、6時間ごと。またはメチルプレドニゾン1～1.5mg/kgを4～6時間ごと。 10分程度かけて静注または30分程度かけて点滴静注する 内服：プレドニゾン0.5～1mg/kg/日(分3)。プレドニゾンの内服が困難な場合はベタメタゾンシロップあるいはデキサメタゾンエリキシル0.05mg(0.5mL)/kg/日(分2)</p>				
<p>^{**} アミノフィリン点滴静注：30分以上かける(表7-2、7-3を参考にして行う) アミノフィリン持続点滴：テオフィリン血中濃度：8～15μg/mL</p>				
<p>^{**} イソプロテレノール持続吸入療法：アスプルー® 0.5% 2～5mL、またはプロタノール-L® 10～25mL+生理食塩水500mL。無効の場合や呼吸不全では増量も可(例えばアスプルー® 0.5% 10mL+生理食塩水500mLから開始)</p>				

	ステップ1	ステップ2	ステップ3**	ステップ4**
基本治療	なし (発作の強度に応じた薬物療法)	・ロイコトリエン受容体拮抗薬** and/or ・DSCG吸入(2~4回/日)**、**	・吸入ステロイド薬** (FP or BDP 100 µg/日、BIS 0.25~0.5mg/日)	・吸入ステロイド薬** (FP or BDP 150~200 µg/日、BIS 0.5~1.0mg/日) 以下の1つまたは両者の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬** ・DSCG吸入**、** (2~4回/日)
追加治療	・ロイコトリエン受容体拮抗薬** and/or ・DSCG吸入(2~4回/日)**、**	・吸入ステロイド薬** (FP or BDP 50 µg/日、BIS 0.25mg/日)	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬** ・DSCG吸入(2~4回/日)**、** ・β ₂ 刺激薬** (就寝前貼付あるいは経口2回/日) テオフィリン徐放製剤** (考慮) (血中濃度5~10 µg/mL)	・β ₂ 刺激薬** (就寝前貼付あるいは経口2回/日) ・テオフィリン徐放製剤** (考慮) (血中濃度5~10 µg/mL)

** その他の小児喘息に適応のある抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミンH₁拮抗薬の一部、Th2サイトカイン阻害薬。
 ** DSCG吸入液をネブライザーで吸入する場合、必要に応じて少量(0.05~0.1mL)のβ₂刺激薬と一緒に吸入する。
 ** FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル、BDP：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、BIS：ブデソニド吸入懸濁液。FP、BDPはマスク付き吸入補助器具を用いて、BISはネブライザーにて吸入する。
 ** 6か月未満の児は原則として対象にならない。適応を慎重にし、痙攣性疾患のある児には原則として推奨されない。発熱時には一時減量あるいは中止するかどうかあらかじめ指導しておくことが望ましい。
 ** β₂刺激薬は症状がコントロールされたら中止するのが基本とする。
 ** ステップ3以上の治療は小児アレルギー専門医の指導・管理のもとで行うのが望ましい。ステップ

表9-10 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(2歳未満)

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
基本治療	発作の強度に応じた薬物療法	・ロイコトリエン受容体拮抗薬** and/or ・DSCG**、**、** あるいは 吸入ステロイド薬** (考慮) (FP or BDP 50~100 µg/日、BIS 0.25mg/日)	吸入ステロイド薬** (FP or BDP 100~150 µg/日、BIS 0.5mg/日)	吸入ステロイド薬**、** (FP or BDP 150~300 µg/日、BIS 1mg/日) 以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG**、** ・テオフィリン徐放製剤** ・長時間作用性β ₂ 刺激薬** (吸入*/貼付/経口)
追加治療	・ロイコトリエン受容体拮抗薬** and/or ・DSCG**	・テオフィリン徐放製剤**	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG**、** ・テオフィリン徐放製剤** ・長時間作用性β ₂ 刺激薬** (吸入*/貼付/経口)	

** その他の小児喘息に適応のある抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミンH₁拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬。
 ** FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル、BDP：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、BIS：ブデソニド吸入懸濁液。BISの適応は6か月から5歳未満。
 ** テオフィリン徐放製剤の使用にあたっては、特に発熱時には血中濃度上昇に伴う副作用に注意する。
 ** ステップ4の治療で症状のコントロールができないものについては、専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行う。
 ** DSCG吸入液をネブライザーで吸入する場合、必要に応じて少量(0.05~0.1mL)のβ₂刺激薬と一緒に吸入する。
 ** β₂刺激薬は症状がコントロールされたら中止するのが基本とする。
 ** ドライパウダー定量吸入器(DPI)が吸入できる児(DPIの適応は5歳以上)。
 付記) サルメテロールキシナホ塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤(SFC)の適応は5歳以上である。したがって5歳においては治療ステップ3(追加治療)から使用可能であるが、エビデンスが不十分なため、本表には記載していない。

表8-2 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(幼児2~5歳)

13 参考資料

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
基本治療	発作の強度に応じた薬物療法	吸入ステロイド薬 (100 μg/日) あるいは ・ロイコトリエン受容体拮抗薬** and/or ・DSCG**	吸入ステロイド薬** (100~200 μg/日)	吸入ステロイド薬**、** (200~400 μg/日) 以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・DSCG ・長時間作用性β ₂ 刺激薬** (吸入/貼付/経口) あるいはSFC** (100/200 μg/日)
追加治療	・ロイコトリエン受容体拮抗薬** and/or ・DSCG**	テオフィリン徐放製剤	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・DSCG ・長時間作用性β ₂ 刺激薬** (吸入/貼付/経口) または以下への切り替え ・SFC** (50/100~100/200 μg/日)	・経口ステロイド薬** (短期間・間欠考慮) ・施設入院療法(考慮)

** その他の小児喘息に適応のある抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミンH₁拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬。
 ** 吸入ステロイド薬：FP(フルチカゾンプロピオン酸エステル)あるいはBDP(ベクロメタゾンプロピオン酸エステル)。
 ** ステップ4の治療で症状のコントロールができないものについては、専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行う。
 ** β₂刺激薬は症状がコントロールされたら中止するのを基本とする。
 ** SFC：サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤。用量の表示はサルメテロール/フルチカゾン。合剤の使用にあたっては、FPまたはBDPから切り替える。また、長時間作用性β₂刺激薬との併用は行わない。なお、ロイコトリエン受容体拮抗薬、DSCG、テオフィリンとの併用は可である。

表B-3 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(年長児6~15歳)

14 アレルギー(特に気管支喘息)のテラーメイド治療管理ガイドライン作成委員

代表

近藤 直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

作成委員

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 院長
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
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
松井永子 岐阜大学医学部附属病院 小児科 講師
森川昭廣 希望の家療育病院附属北関東アレルギー研究所 所長
河野陽一 千葉大学大学院医学系研究院小児病態学 教授

編集協力委員

長瀬洋之 帝京大学医学部内科学講座 准教授
釣木澤尚実 (独)国立病院機構相模原病院臨床研究センター
下条直樹 千葉大学大学院医学系研究院小児病態学 准教授
富川盛光 (独)国立病院機構相模原病院小児科
長尾みづほ (独)国立病院機構三重病院臨床研究部
深尾敏幸 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科
ゲノム創薬医療学 教授
金子英雄 岐阜大学大学院医学系研究科
医学部地域医療医学センター 教授
加藤善一郎 岐阜大学医学部附属病院 小児科 臨床准教授

本書の内容を無断で転載、複写することを禁じます。
個々の患者さんに対する治療は個々の医療者の責任によって行っていただきたい。

アレルギー(特に気管支喘息)のテラーメイド治療管理ガイドライン(試案)

2010年3月発行

発行者 近藤 直実 編集者 松井 永子

岐阜市柳戸1-1 Tel(058)230-6386 Fax(058)230-6387

印刷 株式会社 コムラ 岐阜市三輪ぶりんとびあ3 Tel(058)229-5858

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・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

(平成19年4月～平成22年3月)

代表 **近藤 直実**

(岐阜大学大学院医学系研究科 教授)

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：アレルギーの遺伝的要因・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 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、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。また、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を検討した。以上をもとにして「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。

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小児科 助教
木村 豪 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。

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ーターアッセイ法を用いて開発した。さらに、新規 SNP との関連を検討する目的で、ジーンチップ (500K Mapping assay) を利用し、薬剤反応性と関連している SNP の検索を行った。

(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・病態に合致したテー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) 環境要因の評価として、RS ウィルス (RSV) 感染時の検体を収集し、末梢血単核球分画から産生される Th1, Th2 サイトカイン等について検討するとともに、尿中 LT 排泄量、さらに遺伝子多型を検討した。

(4) 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。

(5) 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検

討をしている。ジーンチップ (500K Mapping assay) による Th2 サイトカイン抑制薬の効果と SNP の関連解析では、免疫関連遺伝子領域に存在する 21 種類の多型、サイトカイン関連遺伝子領域に存在する 9 種類の多型が、有効性との関連 ($p < 0.001$) が認められた。

(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、新たな調査を進めている。

(3) RS ウィルス (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 LT 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。さらに、遺伝子多型を検討したところ、RSV 陽性で喘鳴を認めた症例の中には、RSV 感染と無関係の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た。以上より、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。

(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)」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。

表 11-3 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) 2008

氏名 () 性別 (男、女)	生年月日 平成 年 月 日 配入日平成 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 ()
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、学校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 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?
 全然ない 少し ときどき かなり いつも

問3 子供が発作の原因 (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?
 全然ない 少し ときどき かなり 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?
 全くない 少し まあまあ かなり 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) を感じたまはどの位でしたか?
 全然ない 少し ときどき かなり いつも

問6 子供は健康良く、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 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 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 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 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 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

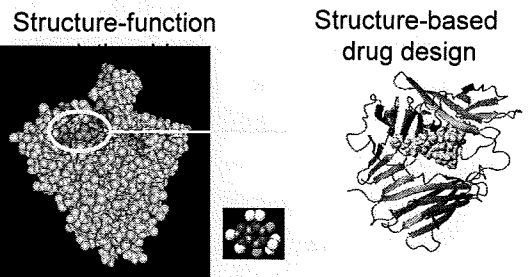
ご協力ありがとうございました。発行 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

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)

(5) 「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 (図 3)。

(6) 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)。

Same scale as drug molecule



(Kato Z, et al)

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

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考えられる。

E. 結論

「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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, Kondo N : Age-Related changes of Transforming Growth Factor $\beta 1$ in Japanese children. Allergol Int 58 : 97-102(2009)

2. Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko

- H : Pharmacogenetics of asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2 : 14-19(2010)
3. Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akazawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S : Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int*, in press (2009)
 4. Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Orii KE, Li A, Kimura T, Hiroaki H, Kondo N, Shirakawa M : Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106 : 10260-10265 (2009)
 5. Kato Z, Yamagishi A, Nakamura M, Kondo N : Theophylline-associated status epilepticus in an infant: pharmacokinetics and the risk of suppository use. *World J Pediatr* 5 : 316-318 (2009)
 6. Kondo N, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Kato Z, Ohnishi H, Nishimura A : Pediatric Asthma. Genetics. Ed by Pawankar R, Holgate S : Rosenwasser LJ, *Allergy Frontiers: From Epigenetics to Future Perspectives*. Springer (2009)
 7. 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)
 8. Ozeki M, Kunishima S, Kasahara K, Funato M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N : A family having type 2B von Willebrand disease with an R1306W mutation: severe thrombocytopenia leads to the normalization of high molecular weight multimers. *EJR*. 24 : 513-524 (2009)
 9. Kato Z, Yamagishi A, Nakamura M, Kondo N : Theophylline-associated status epilepticus in an infant. pharmacokinetics and the risk of suppository use. *World J Pediatr*. 21 : 139-144 (2008)
 10. Ozeki M, Kato Z, Sasaki H, Kubota K, Funato M, Orii K, Kaneko H, Fukao T, Kondo N : Congenital inner ear malformations without sensorineural hearing loss in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 73 : 1484-1487 (2009)
 11. Naomi K, Eiko M, Akane N, Hideo k : Allergy Asthma Immunol Res. *Pharmacogenetics of asthma in children*. 2 : 14-19 (2010).
2. 学会発表
 1. 森本将敬、松井永子、川本典生、櫻井里美、金子英雄、深尾敏幸、岩砂眞一、白本誠、笠原貴美子、近藤直実 : 「TGF-β1 と年齢・喘息発症との関連性についての検討」. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 21 回) (2009 年 6 月 4-6, 岐阜)
 2. 近藤直実 : 会長講演 : 「アレルギーの患者と地球に優しい医療とその開発」. 日本アレルギー学会春季臨床大会 (第 21 回) (2009 年 6 月 5 日, 岐阜)
 3. 近藤直実 : シンポジウム 2 : 「乳幼児アトピー性皮膚炎の悪化因子と予防」. 日本小児皮膚科学会学術大会 (第 33 回) (2009 年 7 月 4 日, 幕張)
 - 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

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：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 院長 臨床研究センター 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、あるいは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。また喘息の抗炎症薬としてのICSの位置づけについては異論のないところであるが、これらの治療薬減量・中止基準は未だ明らかではない。本研究ではICSを中止した後、30ヶ月間以上の観察期間では臨床症状の悪化を認めない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明らかにし、寛解予知因子について患者背景因子および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)についての検討を行った。また気道過敏性正常化後のICS中止基準、さらにICS反応予測因子についてのLTC4s-444のSNPについても検討を行った。結果、1・成人喘息における長期寛解因子としては初診時喀痰中好酸球数 \leq score 1 (RR=2.00, $p<0.05$)、初診時 $\%V50 \geq 70\%$ (RR=2.31, $p<0.05$)、ICS一日使用量 $\leq 200\text{mcg}$ (FP換算) (RR=2.12, $p<0.05$)である条件が必要であることが明らかとなった。またICS中止後6-18ヶ月間の末梢血好酸球数低値が寛解予測因子となることが明らかとなった。2・16種類のSNPの検討では唯一IL-12B C3757TのCC genotypeがTT, CT genotypeと比較して寛解群で多いという結果であり、CC genotypeはTT, CT genotypeと比較して血清IL-12濃度が低値であった。またIL-4R α V50I (G/A)のSNPは有意差を認めないが血清IL-4濃度および血清IL-4/IL-12濃度比は寛解群と比較して非寛解群で有意に高値であり、寛解群は相対的にTh1にシフトしていると考えられた。さらにIL-12B C3757TのCC genotypeはTT, CT genotypeと比較して喘息初診時の血清IgE値が低値であり、寛解群では治療後の血清総IgE値低下率が高値であった。3・Ach気道過敏性が正常化後、ICS中止可能予測因子としては初診時AchPC₂₀ $>10000\text{mcg/mL}$ (RR=1.28, $p<0.05$)、ICS一日使用量 $\leq 400\text{mcg}$ (FP換算) (RR=2.03, $p<0.05$)、Ach気道過敏性正常時、 $\%FEV1 \geq 80\%$ (RR=3.12, $p<0.05$)である条件が必要であることが明らかとなった。4・LTC4s-444のCアレルはアトピー型で有意に多く、A/C, CC genotypeはAA genotypeと比較して有意に血清総IgE値は高く、Cアレル陽性症例はICS治療後のFEV1増加率が有意に高値であることが明らかとなった。以上の結果からICSの治療効果判定、ICS中止基準、寛解・治癒の予測が可能になり、将来のテーラーメイド治療に応用が可能となることが示された。

研究協力者

鈴木尚実	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
齊藤 博士	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
粒来 崇博	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
押方智也子	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
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	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学
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

成人喘息の治療においてICSは抗炎症薬としての長期管理薬として必要不可欠な薬剤であり、近年、ICSの質や吸入効率が改善された結果、臨床症状だけでなくAch気道過敏性が正常域まで改善する症例が増加していることが明らかとなった。しかし、これらの治療薬減量・中止基準は未だ明らかではない。また小児喘息の予後に関する報告は多いものの、成人喘息の長期予後についての報告は少なく、治癒とはいかないまでも長期寛解が可能か否かについても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臨床研究で

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を報告した(釣木澤尚実、他。アレルギー2006, 55;115)。成人喘息症例では治療薬中止後、長期間悪化を認めない治癒予備群が少なからず存在することが明らかとなったものの治癒予備群の予測、予知法については、未だ確立されたものはない。そこで本研究ではICS治療後Ach気道過敏性が正常化し、かつ臨床症状の消失した成人喘息を対象として、喘息初診時の背景因子、肺機能、気道過敏性検査、治療内容、Ach気道過敏性正常化時の肺機能、気道過敏性、末梢血好酸球数、および治療中止後の末梢血好酸球数、肺機能、気道過敏性検査などを行い、成人喘息の長期寛解の予測因子について検討した。また成人喘息の寛解・治癒に関する遺伝の報告が少ないことから、成人喘息の寛解症例、すなわちICS治療中止後30ヶ月以上臨床症状、気道過敏性の悪化を認めない寛解群、およびICS治療中止後臨床症状の悪化を認めた非寛解群を対象とし、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)をインバーダーアッセイ法を用いて検討し、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。さらに成人喘息の治療において抗炎症薬としての第一選択薬であるICSに対する治療反応因子としてのLTC4S-444A/CのSNPの関与について検討し、これらの結果から将来のテーラーメイド医療への応用を試みた。

B. 研究方法

初年度研究 ICSを使用しAchPC₂₀>20000mcg/mlまで改善した当院の成人喘息患者374例を対象とし6ヶ月以内に有症状であり治療薬継続を必要とした継続群(58症例)、臨床症状は消失しているが治療薬継続を希望した継続群(38症例)、AchPC₂₀>20000mcg/ml改善時にFP換算で400mcg以上使用した症例はICS半量に減量(減量群:134症例)、FP換算で200mcg以下の使用量の症例はすべてのICSを中止(中止群:149症例)した。過去に報告した結果と同様に30ヶ月以上の観察期間では臨床症状の悪化を認めた症例は認めなかった。この結果から30ヶ月以上の悪化を認めない症例を寛解群、中止後悪化した症例を非寛解群と定義し、観察期間が30ヶ月未満で臨床症状の悪化を認めない症例は解析から除外した。また374症例のうち6ヶ月以上臨床症状を認めないが、ICS減

量を希望しない33症例、FP400mcg以上使用し、減量中の134症例はその後さらに中止できる可能性を含むため今回の解析から除外した。

解析1・Ach気道過敏性が正常化後、治療薬減量・中止が可能かどうかの検討:有症状であり治療薬継続を必要とした継続群(58症例)、無症状でありICS(FP200mcg以下)を中止した中止群(149症例)を対象とし、喘息初診時、治療後の背景因子、治療内容を検討し、治療薬中止可能予測因子を検討した。

解析2・Ach気道過敏性が正常化しICS中止後、臨床的寛解・治癒が可能かどうかについての検討:中止群149症例のうちの中で、30ヶ月以上の悪化を認めない29症例を寛解群、中止後悪化した62症例を非寛解群と定義し、この2群間で上記と同様に寛解・治癒予備群の背景因子について検討した。以上の解析1および2は単変量およびロジスティック解析を用いて解析し、有効なパラメーターを抽出しROC curveを作成、それらの相対危険度を求め具体的な指標を確立した。

2年目の研究

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。また正常コントロール群としてBMLの健常人196名のSNPを使用した。

方法;末梢血よりDNAを抽出し、アレルギーの系統的遺伝子(IFN- γ R1L467P、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 1-509C/T、CYP1A2 5521A/GのSNPについてインバーダ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については2群間でSNP別にKruskal-Wallis testおよびMann Whitney U testを用いて解析した。

(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。

3年目の研究

研究1・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、すべての治療薬を中止した186症例の中で、30ヶ月以上臨床症状の悪化を認めない寛解群の内69症例と中止後臨床症状が悪化した非寛解群の内49症例を対象とした。中止後0-29ヶ月の経過観察中の症例は除外した。**方法：**末梢血よりDNAを抽出し、インベーターアッセイ法を用いてアレルギーの系統的遺伝子であるIL-12B C3757TのSNPの解析を行い、SNPが反映する臨床的因子を検索した。

研究2・対象：ICS中止前症例(N=19、FP200 μ g以下使用中)、ICS中止後6-18ヶ月間の症例(N=31：後に寛解(N=19)、後に悪化(N=12))、寛解群(N=20、30ヶ月以上悪化なし)、非寛解群(N=19、中止後悪化症例：再治療中)を対象とした。**方法：**ICS治療中止後6-18ヶ月間の間に末梢血を採取し、末梢血好酸球数を測定し、CD4⁺CD25⁺T細胞数、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T細胞数およびPMA+Ionomycin刺激後の細胞内サイトカインIL-5、IL-10産生CD4⁺CD25⁺T細胞数の頻度について、FACS解析を行い5群間で比較検討した。

研究3・対象：当院通院中の成人喘息患者でICS治療後30ヶ月以上の臨床症状の悪化を認めない寛解群(N=74)とFP800 μ g以上を常に必要とする重症喘息群(N=102)を対象とした。**方法：**アレルギーの系統的遺伝子であるLTC4s-444A/CのSNPについてインベーターアッセイ法を用いて解析しSNPが反映する臨床的因子を検索した。

C. 研究結果

初年度研究

解析1・単変量解析では有症状の継続群は中止群と比較して、喘息発症年齢は有意差を認めないが、罹病期間が長く、現年齢が高年齢であり、喘息初診時および気道過敏性改善時の肺機能(%FEV1, %V50, %V25)が低く(p<0.01)、初診時気道過敏性(AchPC₂₀, HistPC₂₀)が亢進していた(p<0.01)。喘息初診時の喀痰中好酸球数は差を認めなかったが、末梢血好酸球数は継続群で有意に多かった(p<0.05)。また継続群ではICS導入までの期間が長く、ICS一日使用量、使用年数が長かった

(p<0.01)。

ロジスティック解析の結果ではAch気道過敏性が正常化後も治療を継続せざるを得ない症例の背景因子として初診時AchPC₂₀が低値(p<0.05)であり、ICS一日使用量が多く(p<0.01)、Ach気道過敏性正常化後も特に%FEV1が低値(p<0.01)などの因子が挙げられた。さらにこれらの因子のROC curve、相対危険度を検討した結果、Ach気道過敏性が正常化後、ICS中止可能予測因子としては初診時AchPC₂₀>10000mcg/mL(RR=1.28, p<0.05)、ICS一日使用量 \leq 400mcg(FP換算)(RR=2.03, p<0.05)、Ach気道過敏性正常時、%FEV1 \geq 80%(RR=3.12, p<0.05)である条件が必要であるという結果が得られた。

解析2・単変量解析では寛解群は非寛解群と比較して、喘息発症年齢、罹病期間、初診時末梢血好酸球数、IgE RIST値は有意差を認めないが、喀痰中の好酸球数が少なく(p=0.02)、初診時の肺機能(%FEV1, %V50)が良好であり(%FEV1;p=0.03, %V50;p<0.01)、初診時AchPC₂₀が高値であった(p=0.03)。またICS導入までの期間が短く(p=0.05)、ICS一日使用量、使用年数が少なかった(p<0.01)。ロジスティック解析の結果から長期寛解の背景因子として喘息初診時の喀痰好酸球数が少なく(p=0.038)、初診時%V50が高値(p=0.007)、ICS一日使用量が低用量(p=0.007)などが挙げられた。さらにこれらの因子の相対危険度を検討した結果、成人喘息における長期寛解因子としては初診時喀痰中好酸球数 \leq score 1(RR=2.00, p<0.05)、初診時%V50 \geq 70%(RR=2.31, p<0.05)、ICS一日使用量 \leq 200 μ g(FP換算)(RR=2.12, p<0.05)である条件が必要であることが明らかとなった。

2年目の研究

(1) 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)。またアレル別の検討では寛解群でCアレル:Tアレル=56.3%:43.7%、非寛解群でCアレル:Tアレル=43.1%:56.9%と寛解群で有意にCアレルが多かった(P=0.04)。(2) さらに寛解群と健常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%、健常コントロールで18.9%と寛解群でCC genotypeが有意に多かった(p=0.01)。(3) 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)、