

- North Am 26 : 451-463, 2006.
- 12) Fajardo I, Pejler G : Human mast cell beta-tryptase is a gelatinase. *J Immunol* 171 : 1493-1499, 2003.
  - 13) Schmidlin F, Amadesi S, Dabbagh K, et al : Protease-activated receptor 2 mediates eosinophil infiltration and hyperreactivity in allergic inflammation of the airway. *J Immunol* 169 : 5315-5321, 2002.
  - 14) Temkin V, Kantor B, Weg V, et al : Tryptase activates the mitogen-activated protein kinase/activator protein-1 pathway in human peripheral blood eosinophils, causing cytokine production and release. *J Immunol* 169 : 2662-2669, 2002.
  - 15) Berger P, Girodet PO, Begueret H, et al : Tryptase-stimulated human airway smooth muscle cells induce cytokine synthesis and mast cell chemotaxis. *Faseb J* 17 : 2139-2141, 2003.
  - 16) Serezani CH, Aronoff DM, Jancar S, et al : Leukotrienes enhance the bactericidal activity of alveolar macrophages against *Klebsiella pneumoniae* through the activation of NADPH oxidase. *Blood* 106 : 1067-1075, 2005.
  - 17) Bartemes KR, McKinney S, Gleich GJ, et al : Endogenous platelet-activating factor is critically involved in effector functions of eosinophils stimulated with IL-5 or IgG. *J Immunol* 162 : 2982-2989, 1999.
  - 18) Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al : Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 193 : 255-261, 2001.
  - 19) Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al : Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts : a randomised controlled trial. *Lancet* 360 : 1715-1721, 2002.
  - 20) Gleich GJ : Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 105 : 651-663, 2000.
  - 21) Fujisawa T, Terada A, Atsuta J, et al : Clinical utility of serum levels of eosinophil cationic protein (ECP) for monitoring and predicting clinical course in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 28 : 19-25, 1998.
  - 22) Fujisawa T : Role of oxygen radicals on bronchial asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4 : 505-509, 2005.
  - 23) Wu W, Samoszuk MK, Comhair SA, et al : Eosinophils generate brominating oxidants in allergen-induced asthma. *J Clin Invest* 105 : 1455-1463, 2000.
  - 24) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al : Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 352 : 2163-2173, 2005.
  - 25) MacPherson JC, Comhair SA, Erzurum SC, et al : Eosinophils are a major source of nitric oxide-derived oxidants in severe asthma : characterization of pathways available to eosinophils for generating reactive nitrogen species. *J Immunol* 166 : 5763-5772, 2001.

# 米国アレルギー・喘息・免疫学会 2007 (AAAAI)

2007年2月23日-27日 米国・サンディエゴ

国立病院機構三重病院 臨床研究部長

藤澤 隆夫

サンディエゴは南カリフォルニア沿岸部のメキシコ国境近くに位置し、半島に囲まれた入江に沿って町が広がる。カリフォルニアではロサンゼルスに次ぐ第二の大都市だが、1769年にスペイン人伝道師ジュニペロ・セツラによって開かれた古い町とのことである。近代的高層ビルが建ち並ぶダウンタウンの中心部には初期の頃を偲ばせるガスランプ・クォーターやオールドタウンがあり、この都市を特徴づける。また、自然の良港である入江には観光船から多くのヨットまでたくさんの船が停泊する(図1-a, b)。第二次世界大戦中に海軍総司令部がおかれるなど軍港としても有名であり、当時の巨大空母ミズーリ号が今は博物館として多くの観光客を集めている。

米国アレルギー・喘息・免疫学会 2007(American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2007; AAAAI 2007)は2007年2月23日～27

日にこの町で行われた。南カリフォルニアの暖かい陽気を期待して出かけたものの、まだこの時期はやや強めの風が吹いて、朝夕は半袖にはまだ肌寒く、学会に集中するには最適の環境であった。

## 充実したプログラム、7,500人を越える参加者

AAAAIはアレルギー疾患を扱う学会だが、年次総会(annual meeting)には免疫の基礎研究からトランスレーショナルな研究、そして治療のエビデンスにつながる大規模臨床研究まで、最先端の成果が発表されるだけでなく、若手から熟練に至る各レベルの研究者・医師・コメディカルに対する教育的セッションが400以上も組まれている。プログラム委員会は14名からなる理事会(Executive council)、それぞれ十数名からなる4つの小委員会(Subcommittee)、Interest

# FORUM

## 学会 サテライト 聴講録



図1-a サンディエゴの町  
Fig. 1-a View of San Diego



図1-b 会場となったサンディエゴ・コンベンションセンター  
Fig. 1-b The San Diego Convention Center hosting the AAAAI

sectionといわれる学会の常設分科会の長 (Interest section chairs) などで構成される大きな組織で、米国のみならず欧州も含む各地から各分野の一流の専門家を委員にそろえており、充実したプログラムができる理由は容易に想像されよう。

さらに、米国の学会組織 (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) が運営しているもの、米国国内のみならず、欧州、アジア、中東、南米からも多くの演題発表があり、大規模な国際会議ともいえる。今年には医師・研究者などで5,500人、同伴の家族も含めると7,500人を超える参加があったとのことである。

#### 今年のトピックス

2007年のキーノートセッションでは、HIV 感染の研究で有名な米国 NIH のアレルギー・感染症研究所所長 (Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institute of Health), Anthony S. Fauci 博士が新興・再興感染症に関する講演を行った (Emerging and Re-emerging Infectious Diseases: The Perpetual Challenge to Global Health)。抗生物質、ワクチンなど20世紀の感染症治療・予防の進歩は著しく、感染症はいつか完全に消滅させることができるとまで考えられた時期もあったが、最近の HIV, SARS の例をあげるまでもなく、現時点ではその考えは「幻想」としかいえない。このような現状を踏まえ、Fauci 博士は微生物が変異を繰り返すのは微生物本来の性質であり、常に新しい形で人類への脅威が繰り返されることを理解しなければならぬと述べ、世界的な視点での感染症対策について総括した。

プレナリーセッション (Plenary session: 総合プログラム) には基礎からトランスレー

## American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2007 (AAAAI) 2007.2.23 - 27 San Diego, USA

Director, Institute for Clinical Research, Mie Hospital  
**Takao Fujisawa**

The city of San Diego, located in the coastal part of southern California close to the Mexican border, extends along a bay surrounded by a peninsula. It is the second largest city in California after Los Angeles. The particular features of this city are the old town in which Father Junipero Serra, a Spanish missionary, established a Mission in 1769, and the Gaslamp Quarter and Old Town that remind us of earlier times in the center of downtown with its rows of modern high-rise buildings. In the bay that forms a natural goods harbor, there are a large number of ships at anchor (Fig. 1-a, b), with a diversity ranging from tourist cruisers to yachts. It also became famous as a military harbor when it became home to the Naval Headquarters during the Second World War that were installed there. The old giant aircraft carrier Missouri has been turned into a museum attracting large numbers of tourists.

The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2007 (AAAAI 2007) was held in this city from February 23-27, 2007. When I set out on my journey I expected lovely warm weather in the Southern Californian sunshine belt, but when I arrived there was still a moderate breeze sweeping across. In the evening it was still too cold to go out in a short-sleeved shirt. In short, it was the ideal environment for the annual meeting.

#### A solid program, with more than 7,500 participants

The AAAAI is a society dealing with allergic diseases. The programs of the annual meeting consist not only of the presentation of leading-edge research on topics ranging from basic immunological research to translational research as well as large-scale clinical research leading to therapeutic evidence. They also incorporate over 400 educational sessions for an audience of researchers, doctors and co-medicals of all levels from young professional to mature. The Program Committee is a large organization consisting of a 14-member Executive Council and of four each having about a dozen members and heads of interest sections called interest chairs. The committee members are not only Americans but also leading experts in the various fields from over the world, including Europe. It is easy to imagine the reasons why under such conditions, a substantive program can be held.

Furthermore, although the meetings are held by the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, there are only lecture events from the United States but also many presentations take place in Europe, Asia, the Middle East and South America. It is fair to describe this as one of most international societies. This year the Meeting attracted over 7,500 participants, including the 5,500 doctors and researchers and their accompanying family members.

表 1 Pro/Con debate の主なテーマ  
Table 1 Main theme of the Pro/Con debate

<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA は第一選択のアドオン薬である LABAs are the first choice add-on agent</li> <li>• Pro : Robert Nathan/Con : Fernando Martinez Martinez 氏が LABA をサッカー選手のジダン(Zinedine Zidane)に喩え、「ジダンはすばらしいプレーヤーであるが、彼には「副作用 side effects」がある。ヘディングを相手プレーヤーで練習しようとして、退場という重大な結果を招いた」と述べて会場を沸かせると、Nathan 氏は理論的に反駁した後、「ジダンは確かに反則したが、後にベストプレーヤーに選ばれたではないか」と締めくり、拍手を得ていた。 Dr. Martinez likened LABA to a famous soccer player Zinedine Zidane: "Zidane is a brilliant player but he has a SIDE EFFECT. He tried to practice HEADING with his opponent, this led to the serious result of being expelled from the game." When he brought excitement to the meeting with this remark, Dr. Nathan presented his theoretic refutation and then brought the house down with a shower of applause when he summed up, saying: "Zidane certainly violated the rules but wasn't he later elected BEST PLAYER?"</li> <li>• 慢性鼻副鼻腔炎は抗生物質で治療すべきである Chronic rhinosinusitis should be treated with antibiotics</li> <li>• 局所反応は全身反応を予測しない Local reactions do not predict systemic reactions</li> <li>• 家庭での環境整備はアレルギーの有効な治療である Home environmental control is an effective treatment for allergies</li> <li>• ペットはアレルギー疾患を予防する Pets prevents allergic diseases</li> <li>• 厳格な除去食は食物アレルギーからの回復を促進する Strict allergen avoidance speed recovery from food allergies</li> </ul>
---

シヨナル、臨床まで4つのプログラムがあったが、目玉は2006~2007年 AAAAI 会長の Thomas A. E. Platts-Mills 博士による Presidential Plenary Session「アレルギー曝露と慢性アレルギー疾患」であろう。Platts-Mills 博士はアレルギー研究の分野で疫学から免疫遺伝学的解析に至るまで非常に多くの研究成果をあげてきた世界の第一人者であるが、彼を含む気鋭の3人の研究者がアレルギーと感作の謎に迫った。

シンポジウムでは、2007年夏に出版が予定される米国の喘息治療ガイドライン“National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) guideline, Expert Panel Report-3(EPR-3)”の紹介をする企画がハイライトであった。1991年に世界で最初のガイドラインとして発表された EPR-1は喘息を気道の慢性炎症であると定義して、抗炎症療法としての吸入ステロイド薬(ICS)を推奨、以後の喘息治療のパラダイムシフトを導い

たわけであるが、今回は1997年に続く2回目の大きな改訂であり、参加者から大変注目され、活発な討論があった。

その他、Pro/Con debate, “Bring your own patient”という症例検討のセッション、アナフィラキシーの救急対応や最新の検査手技などを「実習」できるハンズオンセッション(Hands-on session)などユニークな企画が豊富であった。Pro/Con debate は最近話題となっているテーマを取り上げ、二人の演者が賛成と反対の立場に分かれて、お互いに意見を述べあうものであるが、それぞれ議論を盛り上げるために「立場」を演ずることに徹し、ユーモアを交えながら、当該分野の研究をレビューして論点を明らかにした。最新の知識を得るのに有用であるばかりでなく、上質のコメディアーをみるようなエンターテイメント性もあり、とてもよい企画であった(表1)。

以下、いくつかのトピックスについて、さらに詳しく内容を紹介してみたい。

### アレルギーと感作の謎に迫る: ほ乳類由来アレルギーと非ほ乳類由来アレルギー (Mammalian and Non-mammalian Allergens)

アレルギーではダニなどの環境抗原に対するIgE抗体が病態の中心をなすことはいまでもないが、どのような遺伝素因を有する個体が、どのような環境下で、どのようなアレルギーに感作されるのか、そして、感作がどのように疾患を発症させるのかなど、実はいまだ明らかにされていない部分が多い。特に、最近私たちが少なからず混乱させているのは、イヌやネコなどのペットを飼っている方が、ペットを飼っていないものよりも返って感作されず、喘息の有病率も低くなるといういくつかの疫学データの報告である。ペットは重要なアレルギーであるので必ず回避すべきと強く患者に勧めてきた医師たちはこの全く正反対の報告にとまどっている。もちろん、これを否定する報告も少なくない。実際、私たちがみてきたペットアレルギーの患者はペットにより疾患が増悪している。この矛盾をどう説明するのか?

Platts-Mills 博士は「吸入アレルギーに対する感作と耐性: Sensitization and Tolerance to Inhalant Allergens」と題する講演で、これらの「謎」に迫った。アレルギーへの曝露が多ければ感作も増える、すなわち、ダニの多いところに住めばダニに感作され、スギの多いところに住めばスギに感作される。一方、スギのない地域で育つならばスギに感作されることはない、というのは私たちの常識である。ところが、ネコやイヌなどのペットについては、その逆の現象が報告されている。彼はこの「キャットパラドックス The Cat Paradox」をアレルギーの違い、つまり、ネコやイヌなどの(ラットやマウスにも同様の報告がある)ほ乳類由来のアレルギーとダニ、花粉などの非ほ乳類由来のアレルギー

### This year's topics

At the 2007 keynote session the Director of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institute of Health (NIH), Dr. Anthony S. Fauci, who is famous for its HIV infection research, gave a lecture on "Emerging and Re-emerging Infectious Diseases: The Perpetual Challenge to Global Health). The treatment and prevention of infectious disease with antibiotics and vaccines saw dramatic progress in the 20th century. There was a time when people believed that infectious diseases would be totally eliminated in near future. We need hardly use the recent outbreaks of HIV and SARS as examples to show that such notions are mere "fantasies" now. In view of these realities, Dr. Fauci pointed out that we must understand that the repetition of mutations is a fundamental characteristic of microorganisms and that the threat to the human race will always be repeated as microorganisms take on new forms all the time. He summed up the measures that should be taken against infectious diseases from a global perspective.

At the Plenary Session there were four programs ranging from the basics through translational research to clinical topics. The special event was the Presidential Plenary Session (Allergen Exposure and chronic allergic diseases) by Dr. Thomas A.E. Platts-Mills, the president of the 2006-2007 AAAAI Meeting. Dr. Thomas A.E. Platts-Mills is a world-leading figure with a most extensive body of research records, including epidemiological and immune-genetic analysis in the allergen research field. Three famous speakers, including him, have focused their research thrust on the enigma of allergen sensitization.

At the Symposium, focal attention was given to the plan of introducing the "National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) guideline, Expert Panel Report-3 (EPR-3) scheduled for publication in the summer of 2007. The first expert panel report EPR-1 published as the world's first guideline in 1991, defined asthma as a chronic inflammation of the airways and recommended the use of inhaled corticosteroids (ICS) for anti-inflammatory therapy, which led to a paradigm shift in asthma treatment took place. The third major revision in 2007 since the second version of 1997 aroused great interest among the participants and generating an intense debate.

Moreover, there were a large number of unique programs such as Pro/Con Debate case study sessions named "Bring your own patient and the "learning" session for anaphylaxis emergency support and latest examination procedures called "hands-on session." The Pro/con debate took up the themes that are the latest topics and the debate took place with two speakers, one of whom represents the "Pro" and the other the "Con" side, mutually presenting their opinions, and to add spice to the debate, light was shed on the debate by reviewing the research in the particular field with a lot of humor modeled on "role" playing. This is not only useful for acquiring the latest knowledge but also has a high entertainment value that lets the participant enjoy a high-class comedy. It was an excellent program (Table 1). I would like to introduce a few notable topics in detail as follows.

### Closing in on the enigma of allergen and sensitization: Mammalian and non-mammalian allergens

It is common knowledge that the core factor of an allergy is the IgE antibody

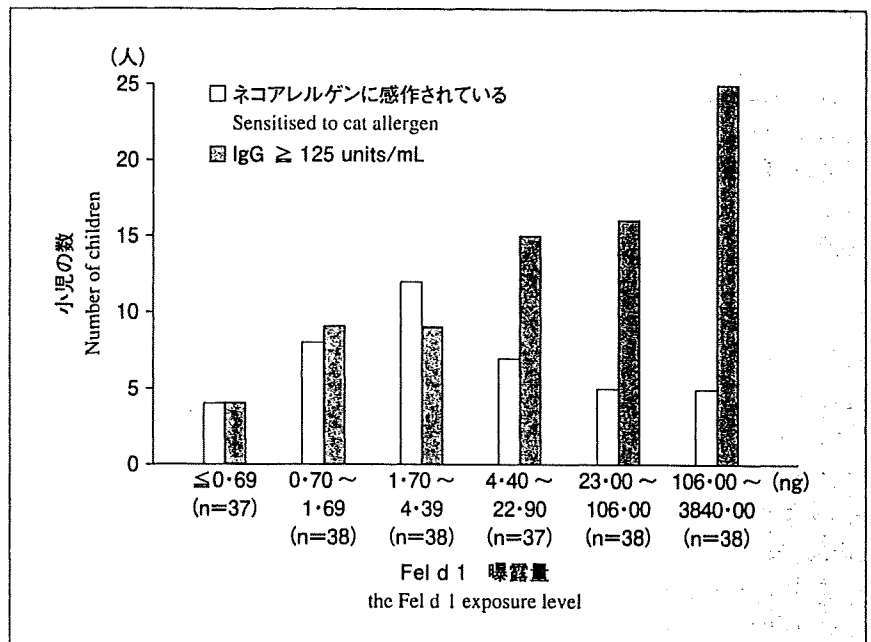


図2 ネコアレレルゲン(Fel d 1)の曝露量とIgE およびIgG 抗体反応の頻度  
 Fig.2 Exposure level of cat allergen(Fel d 1) versus Incidence of IgE and IgG antibody reaction.

X軸はFel d 1曝露量(ng)で、Y軸はネコアレレルゲンにIgE抗体を有する小児の人数(白抜き棒グラフ: Sensitized to cat allergen)、ネコアレレルゲンに対するIgG抗体が高い小児の数(塗りつぶし棒グラフ: IgG  $\geq 125$ units/mL)を示す。アレレルゲン曝露量が増えるにしたがって、感作される人数が減少することがわかる。Plotted on the x-axis is the Fel d 1 exposure level(ng) and on the y-axis the number of children with IgE antibody to cat allergen. Bar graphs in white: Sensitized to cat allergen. Number of children with a high IgG antibody level against can allergen. Bar graphs in color: indicate IgG  $\geq 125$  units/mL. With increase in allergen exposure, the number of persons who are sensitized decreases.

(文献1より引用)  
 (Quoted from reference 1)

ンの性質及び曝露形式の違いによって説明を試みた。

まず、曝露量の違いである。ペットアレレルゲンの場合、ペットを飼っていると1日の曝露量は $1\mu\text{g}$ に達するのに対して、ダニや花粉などはその百分の一、 $10\text{ng}$ 程度までという。Platts-Mills博士はすでにLancetでネコアレレルゲン(Fel d 1)の曝露量が多くなるとネコに感作される(IgE抗体産生)頻度が減少、ネコに対するIgG抗体高値の頻度が増えることを報告<sup>1)</sup>し、この現象を修飾Th2反応(Modified Th2 responses)と命名しているが(図2)、今回はさらに最新のデータ

も紹介しながらこの事実を確認した。

次に、二種のアレレルゲンの違いが、TLR-4を介してTh1反応を誘導するとされるLPS含量の差に起因する可能性にも触れたが、両者でLPS量に違いはないことを示した。そして、もっとも重要な違いは進化系統樹の中での大きな隔たりにあると推論したのである(図3)。系統樹上、人類と8,000万年前に分かれたイヌやネコは比較的近い関係にあるため「異物」と認識されにくく免疫寛容もおこりやすい一方、6億年以上前に分かれた節足動物や植物はわれわれにとって「遠い」存在であるために免疫原性も強い可

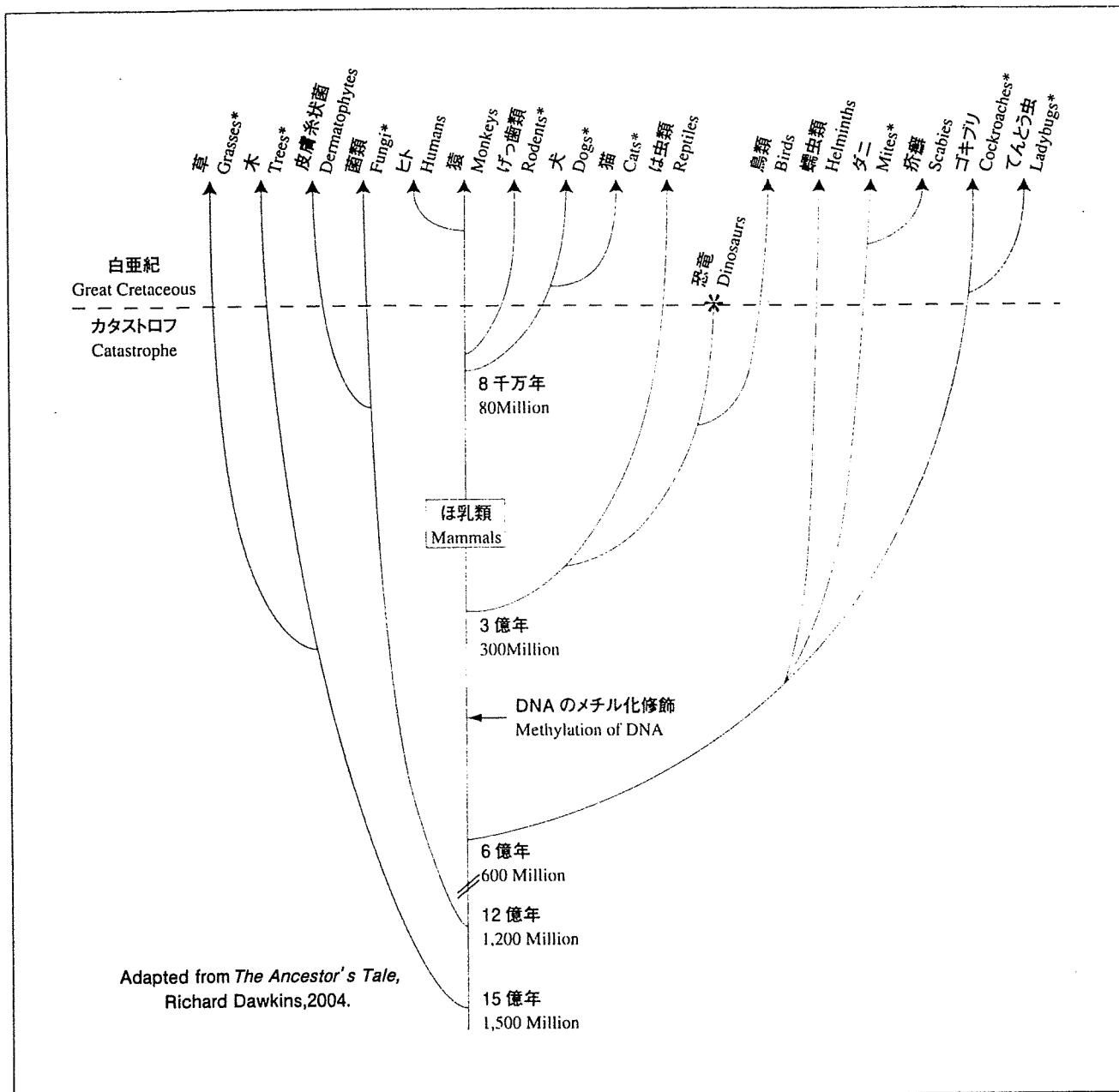


図 3 進化系統樹における距離と免疫原性・交差反応性の関連  
Fig. 3 Gap in the evolutionary system tree versus immune protism and cross reactivity

(文献2より引用)  
(Quoted from reference 2)

表 2-a EPR-3による喘息重症度評価分類 (impairment ドメイン) : 12歳以上\*

Table 2-a Asthma severity evaluation classification based on EPR-3 (Impairment domain) : 12 years or older \*

重症度分類項目 Components of Severity	間欠型 Intermittent	持続型 Persistent			
		軽症 Mild	中等症 Moderate	重症 Severe	
障害の程度 Impairment 正常な FEV <sub>1</sub> /FVC 8 ~ 19歳 85% 20 ~ 39歳 80% 40 ~ 59歳 75% 60 ~ 80歳 70% Normal FEV <sub>1</sub> /FVC 8 ~ 19yr 85% 20 ~ 39yr 80% 40 ~ 59yr 75% 60 ~ 80yr 70%	症状 Symptoms	週に2日以下 ≤ 2 days/week	週に2日より多いが毎日ではない >2 days/week but not daily	毎日 Daily	1日中 Throughout the day
	夜間の覚醒 Nighttime awakenings	月に2回以下 ≤ 2 x/month	月に3 ~ 4回 3 ~ 4 x/month	週に1回より多いが毎晩ではない >1x/week but not nightly	しばしばである。週に7回 Often 7x/week
	短時間作用性β <sub>2</sub> 刺激薬の使用 Short acting β <sub>2</sub> -agonist use	週に2回以下 ≤ 2 days/week	週に2回より多いが、日に1回以上ではない >2 days/week but not >1 x/day	毎日 Daily	1日に数回 Several times per day
	日常生活の制限 Interference with normal activity	なし None	制限があるが軽度 Minor limitation	中程度の制限 Some limitation	かなり制限がある Extremely limited
	肺機能 Lung function	<ul style="list-style-type: none"> <li>・非発症時は正常の FEV<sub>1</sub></li> <li>・Normal FEV<sub>1</sub> between exacerbations</li> <li>・予測値 FEV<sub>1</sub>&gt;80%</li> <li>・FEV<sub>1</sub>&gt;80% predicted</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC は正常</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・予測値 FEV<sub>1</sub>&gt;80%</li> <li>・FEV<sub>1</sub>&gt;80% predicted</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC は正常</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・予測値 FEV<sub>1</sub>&gt;60%かつ FEV<sub>1</sub>&lt;80%</li> <li>・FEV<sub>1</sub>&gt;60% but &lt;80% predicted</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC は5%低下</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC reduced 5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・予測 FEV<sub>1</sub>&lt;60%</li> <li>・FEV<sub>1</sub>&lt;60% predicted</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC は5%以上低下</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC reduced &gt;5%</li> </ul>

表 2-b EPR-3による喘息重症度評価分類 (risk ドメイン) : 12歳以上\*

Table 2-b Asthma severity evaluation classification based on EPR-3 (Risk domain) : 12 years or older \*

重症度分類項目 Components of Severity	間欠型 Intermittent	持続型 Persistent			
		軽症 Mild	中等症 Moderate	重症 Severe	
リスク Risk	増悪 Exacerbations (頻度と重症度を考慮) (consider frequency and severity)	0 ~ 2回 / 年 0 ~ 2/year	年2回より多い >2 /year		
		頻度と重症度はどのカテゴリーの患者においてもその時々でばらつきがある Frequency and severity may fluctuate over time for patients in any severity category			
		増悪の相対的年間発症リスクは FEV <sub>1</sub> と相関がある可能性がある。 Relative annual risk of exacerbations may related to FEV <sub>1</sub>			

能性があるという<sup>2)</sup>。現在、わかっているのは DNA メチル化の違い程度だが(ほ乳類ではほとんどメチル化 DNA, 節足動物では非メチル化 DNA), ここまで観察された免疫反応の違いを引き起こす分子メカニズムについて、今、さらに精力的に研究が進められているとのことであった。さらに、ダニが多くペットの飼育率も高いニュージーランドと、ダニがほとんど皆無でペットは多く飼っているスウェーデ

ンにおける感作、喘息有症率の違いなど疫学データの比較に基づく議論も展開したが<sup>3)</sup>、壮大な空間的(世界の南半球から北極圏まで)、時間的(長い生物の進化の歴史)スケールの講演は聴衆を魅了した。

Platts-Mills 博士のさらに詳細な理論展開についてはこの章で引用した論文を参照されたい。



### 新しい喘息ガイドライン

2007年夏に出版される予定の米国の新しい喘息ガイドライン, National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) guideline, Expert Panel Report-3 (EPR-3)は, その概要がはじめて, この AAAAI で公表されたシンポジウムでは成人喘息の長期管理についてカリフォルニア大学サンディエゴ校の Michael Schatz 氏, 小児喘息の長期管理についてコロラド大学の Stanley Szefer 氏, 急性増悪の治療についてハーバード大学の Carlos Camargo 氏がそれぞれ紹介した。

今回のガイドライン改訂の大きなポイントとしては, まず長期管理にあたっての評価を重症度 (Severity), コントロール (Control), 反応性 (Responsiveness) という言葉で定義したことがあげられる。重症度とは病勢そのもの (the intrinsic intensity of the disease process) を表し, 未治療患者の症状または治療している患者ではコントロールできるまでの薬物の最低必要量から評価される。コントロールとはどれだけ喘息症状を抑えて, 治療目標が達成できているかを表す (the degree to which manifestations of asthma are minimized and the goals of therapy are met)。反応性とは治療によってコントロールが達成できる容易さ (the ease with which control is achieved by therapy) と定義する。

次に, 重症度とコントロールの評価を障害の程度 (impairment) とリスク (risk) という2つのドメインから行うとしたことも新しい。Impairment とはこれまで用いられてきた喘息症状,  $\beta$  刺激薬頓用の頻度, 肺機能だけでなく, 標準化された質問紙法による QOL 評価も含む。Risk には急性増悪に加え, 肺機能の経年低下, 薬剤の副作用も含まれている (表2)。

to antigens present in the environment such as mites. Yet there are still many unanswered questions: What genetic factors, and what environmental conditions cause sensitization to certain allergens? And how does sensitization contribute to onset of disease? In recent years, considerable confusion has arisen by the fact that there are reports of epidemiological data that suggest that contrary to common views, keeping pets such as cats and dogs protect from sensitization and reduces asthma morbidity. Physicians who have been strongly advised their patients to avoid pets on the ground that they are major allergen carriers are confused by reports that claims the totally opposite. Of course, there are also many reports that deny this. As a matter of fact, in patients with pet allergies we have encountered instances in which the disease is exacerbated by pets. How can we reconcile this contradiction?

Dr. Platts-Mills homed in on the "enigma" in his lecture titled "Sensitization and Tolerance to Inhalant Allergens." The greater the exposure to allergens the greater also is the sensitization. It is only commonsense that if you lived where a copious mite population is, you will be sensitized to mites and if you lived where there are many cypress trees, you will be sensitized to cypress trees and if you grow up in an area where there are no cypress trees, you will not be sensitized to cypress pollen. Yet, the opposite phenomenon is reported about pets such as cats and dogs. Dr. Platts-Mills calls this the CAT PARADOX and tries to explain this on the basis of differences of allergens: Allergens from mammals such as cats and dogs (and similar reports have appeared also about rats and mice) are different from those of non-mammalian species such as pollen and mites in terms of their nature and exposure pattern.

The first consideration is the exposure amount. In the case of pet allergens, the amount of allergens to which the owner of the pet is exposed in a day may reach  $1\mu\text{g}$ . In contrast, the allergen exposure level to mites or pollen is only 1/100th that, namely, in the order of 10ng. Dr. Platts-Mills has already reported in the journal 'Lancet'<sup>1)</sup> that higher exposure to a cat allergen (Fel d 1) paradoxically reduces IgE sensitization and increases IgG production. This phenomenon is called the modified Th2 response (Fig. 2). On this occasion this fact was (further) confirmed by most recent data.

Next, to explain the differences in the two types of allergen, he also referred to the possibility that this may be due to differences in LPS levels that are considered to induce the Th1 response via TLR-4. Yet he demonstrated that there is no difference in the LPS level between the two. It is surmised that another most important factor is the gap in the evolutionary system tree (Fig. 3). In the evolutionary system tree, the cat and dog, species that separated from humans 80 million years ago, are relatively close to man. Because of this closeness of the relation, we do not consider them as "alien" while immune tolerance can also occur easily. On the other hand, the arthropods and plants, which differentiated over 600 million years ago, are "remote beings" to us and there is also a strong possibility of immune protism<sup>2)</sup>. The extent of difference in DNA methylation has now been recognized (that is, mammalian DNA is almost totally methylated, while arthropods have non-methylated DNA), and further aggressive research needs to be undertaken to shed light on the molecular mechanisms that cause the difference in the immune reactions that have been observed. Comparative studies based on epidemiological data such as differences in sensitization and asthma incidence in countries such as New Zealand with a copious mite population and a high rate of pet keeping and countries such as Sweden which is virtually mite-free but keeps a large number of pets, have also

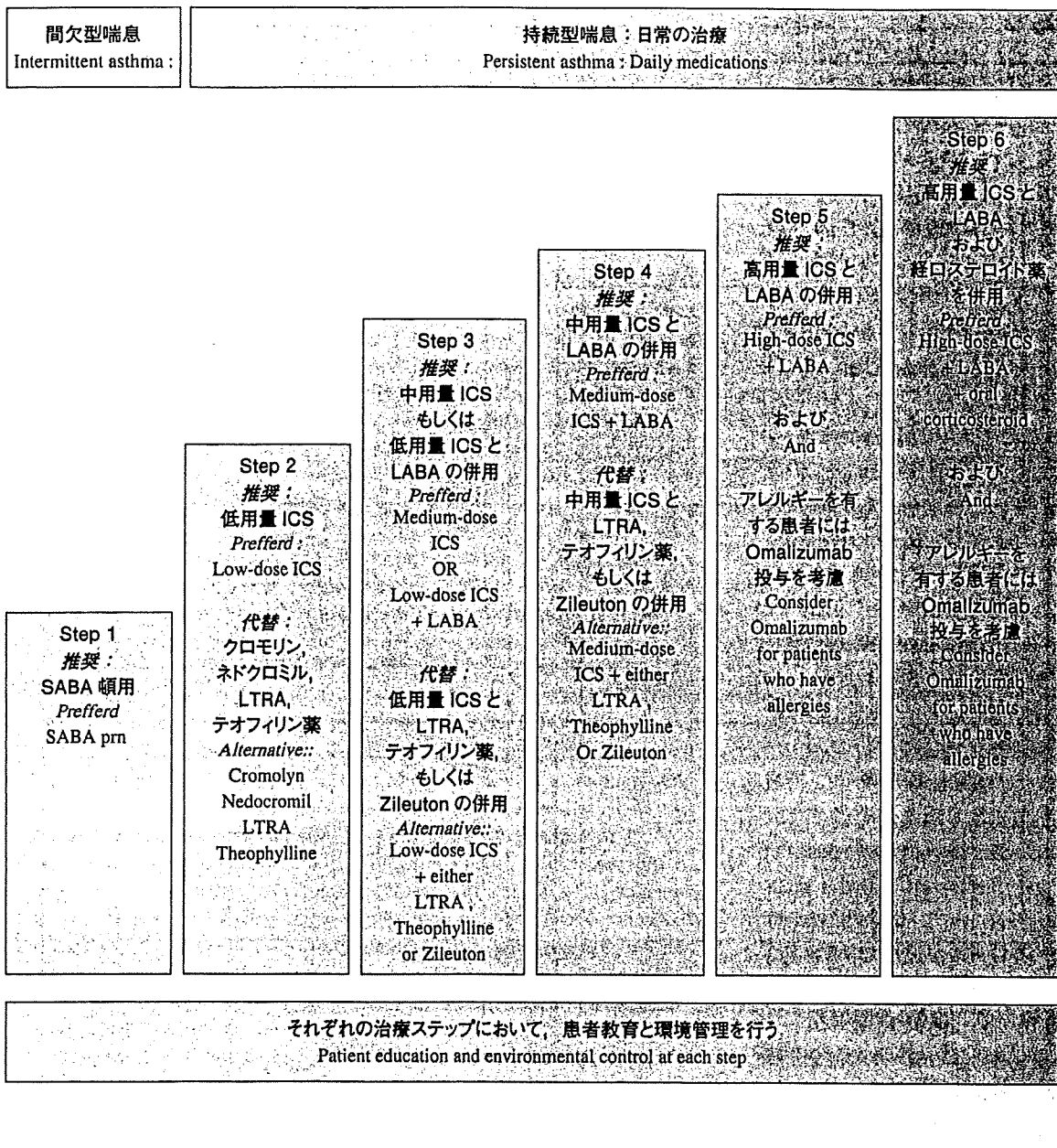


図 4 EPR-3の喘息治療ステップ：12歳以上\*  
 Fig. 4 Asthma treatment step based on EPR-3: 12 years or older\*

最後に、治療ステップは0～4歳、5～11歳、12歳以上と三つの年齢グループに分けてカテゴリー化され、これまでの4段階から6段階に分けられることになった。治療内容での変更もいくつかあるが、特にあげられたのは中用量のICSと同等の治療選択肢として低用量ICS+長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬(LABA)の組み合わせが採用されたこと(小児ではデータが少ないとのことで採用されていない)と抗IgEモノクローナル抗体(Omalizumab)がIgE高値の患者において、ICS+LABAでコントロールできない重症例に推奨されたことである(図4)。

急性増悪の治療についても、いくつか改訂された。家庭での対応、救急室での対応、そしてICUでの対応まで、フローチャートで示されたほか、急性発作の重症度判定基準に一秒量またはピークフローの予測値をカットオフポイントとして採用した。すなわち、予測値の70%以上を急性期ケアのゴール、40%未満を重症として補助的治療の採用を考慮させるようにしてある。また、急性増悪の患者では日常の長期管理薬が十分に使われていない可能性を考え、救急室を出るときにはICSを開始するように指示することもガイドラインに盛り込まれている。

3人の演者が概要を説明した後、ディスカッションに入ったが、多くの人が質問に立ち、大変活発な質疑が行われた。しかし、ここで筆者はわが国と米国の治療姿勢の違いのようなものを感じざるをえなかった。医療体制の違いがあるため、単純には比較できないものの、米国のガイドラインはわが国と比較してより重症にならなければ治療を開始しない傾向(特に小児)がある。ここで次々と質問に立った米国の医師達は、喘息の評価にリスクなどを取り入れた新ガイドラインに対して、その程度の急性増悪があっただけでリスク

been making progress<sup>3)</sup>. The audience was profoundly impressed by the grand scale in space(from the southern hemisphere to the Arctic Circle) and time(the long history of evolution) covered by Dr. Platts-Mills lecture.

For more details on the development of the theories of Dr. Platts-Mills, see the references listed at the end of this article.

### New Asthma Guideline

A draft of the National(American) Asthma and Prevention Program(NAEPP) guideline, Expert Panel Report-3(ERP-3) that is due to be published in the summer of 2007 was first made public at the AAAAI. At the symposium Michel Schatz of California University, San Diego School gave an introduction on asthma management in adults, Stanley Szeffer of the Colorado University on long-term childhood asthma management in children, and Carlos Camargo of Harvard University on the treatment of acute exacerbation.

The most important points of the present review of the Guideline are, first, the definition of long-term management evaluation by using the terms Severity, Control and Responsiveness. Severity denotes the very intrinsic intensity of the disease process and is evaluated based on the symptoms of untreated patients or in the case of patients that are being treated, in terms of the minimum drug dose required until control is achieved. Control expresses the degree to which manifestations of asthma are minimized and the goals of therapy are met. Responsiveness defines the ease with which control is achieved by therapy.

Next, there was a new approach based on the two domains of impairment and risk of evaluation of severity and control. Impairment includes not only evaluation based on the asthma symptoms used so far, the frequency of  $\beta$  agonist use, and pulmonary capacity but also QOL evaluation based on a validated questionnaire inquiry method. Risk also includes in addition to acute exacerbation, the decrease in pulmonary capacity over time and the drug side effect(Table 2).

Finally, the treatment steps have been differentiated into three categories: age 0-4, age 5-11, and age 12 or older. The four conventional steps have been broken down into 6 steps. There are also some changes in the nature of the treatment. Given as treatment options that are equivalent to medium-dose inhaled corticosteroids were the use of combinations of low-dose ICS+long-acting  $\beta_2$  agonists(LABA) (not used for children under 12yrd due to the paucity of data). For the treatment of severe cases that cannot be controlled with ICS+LABA, the use of IgE monoclonal antibody(Omalizumab) is recommended for high IgE patients (Fig. 3).

The New Guidelines has also revised some aspects of the treatment of acute exacerbations. In addition to using a flowchart for treatment at home, treatment in the emergency ward and treatment in the intensive care unit(ICU), the new guideline uses the FEV1 predicted or predicted peak flow values as the cut-off points for the severity evaluation criteria for acute attacks. In other words, the guideline suggests that 70% or more of the predicted value should be considered the treatment goal in the acute phase and a value of less than 40% be defined as a severe case and adjunct therapy should be considered. For patients with acute exacerbation, the Guideline also instructs that when the patient leaves the emergency room, ICS use should be commenced since many patients who visits ER for acute exacerbation are not on daily controller medication.

と評価してコントローラーを始めてしまうのかということや、救急室で予測値70%の一秒量を治療ゴールとして採用することに対して、70%に達しなければ入院させるのか(それでは入院が多くなりすぎるとい意見)など、より濃厚に治療しようとするわが国の姿勢とは明らかに異なる空気があったことを付記する。

### おわりに

ごく一部とせざるをえなかったが、2007年のAAAAIについて紹介した。この学会は臨床アレルギー学と免疫学の分野では世界の最高レベルにあるといっても過言ではない。最後に若干触れたように筆者はすべて米国が良いと賞賛するものではないが、よく練られたプログラムで最新情報が得られるという点では、アレルギー学に興味を持つ諸先生方にぜひ参加を勧めたい学会である。日本は新薬の承認などでしばしば世界に遅れをとるなど、「世界標準」から取り残されるのではないかと危惧される面は少なくないが、国民が平等に医療を受けることができる制度を「今のところは」維持しているという点では米国より優れているのは間違いない。今、医療費削減のかけ声の中、わが国が米国の「悪い面」を追いかけていると感じるのは筆者だけであろうか。世界標準の研究レベルの達成は大切だが、日本の医療の良い面について、こちらから逆に「世界標準」として抜けていく努力も求められているのではないだろうか。その点でも、AAAAIへの参加により、さまざまな意味でこの分野における世界の動きを知ることは意義が大きいと感じる。

\*表2および図4を含む本文に示したガイドラインの概要はAAAAI 2007が開催された時点で、ドラフトとして提示されたものである。その後、パブリックコメントが募

集され、それらの意見をもとに再度、修正が行われたのちに、出版されることになっている。したがって、最終版はここに示したものと異なる可能性がある。

### 文献(AAAAI会長の業績の一部を紹介)

- 1) Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al: Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 357: 752-6, 2001
- 2) Platts-Mills TA: The role of indoor allergens in chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 119: 297-302, 2007
- 3) Erwin EA, Ronmark E, Wickens K, et al. Contribution of dust mite and cat specific IgE to total IgE: relevance to asthma prevalence. *J Allergy Clin Immunol* 119: 359-65, 2007.

After the three lecturers had presented their outlines, the discussion session kicked off. Many participants asked questions and the event turned to an animated question and answer session. In this question and answer process, I could not help feeling that there are differences in attitudes toward treatment between Japan and America. Because the medical care systems differ, it is not adequate to make simple comparisons. However, compared with Japanese practice, the American guideline tends not to start therapy unless a greater level of severity is present (and this trend is particularly strong in child care). I sensed that some of the audience felt the new guideline may be "too much"; following questions raised there would support the notion. "Concerning risk domain, only a few times of exacerbations a year with minimum daily symptoms quality daily controller?" "Concerning treatment of exacerbation, if 70% of FEV<sub>1</sub> is the goal, for discharge too many patients have to be hospitalized"

### Conclusion

I have presented the proceedings of this year's AAAAI in a manner that had to be extremely limited in scope. It is no exaggeration to say that AAAAI commands the highest level by world standards in the clinical allergy and immunology fields. As suggested to some extent at the end, the author does not approve everything American as intrinsically good but would rather recommend all physicians with an interest in allergology to take part in the AAAAI meeting from the viewpoint of obtaining most recent information on a well thought-out program. Although there are not a few aspects that call for apprehension that Japan might have fallen behind the "world standard" as Japan tends occasionally to be behind in the acceptance of new drugs, there is no doubting the fact that Japan is superior to America in the sense it has "for the time being" maintained a system which allows all people to receive good medical care equally. Amidst the strong demands that are made for reducing medical costs, is it the author alone who feels that Japan has pursued the "bad examples" of America? While it is important to achieve the level of research that is up to world standards, it is my view that on the other hand efforts should be made to propagate the "good aspects" of the Japanese medical care system as the "world standard." I believe that participating in the AAAAI is in many ways of great significance in terms of getting to know the world trends in this special field.

\*The outline of the Guidelines given here—especially in Table 2 and Fig. 4— was presented as a draft at the time at which the AAAAI was held. After this, public comments were invited and based on the views expressed, corrections were again made for subsequent publication. As a result, the final version may be different from the outline given here.

## 総 説

## 吸入ステロイドは喘息を治癒させるか? : 2007年の視点

藤 澤 隆 夫

国立病院機構三重病院 臨床研究部

## 和文抄録

気管支喘息が気道の慢性炎症であるとの病態理解のもとで吸入ステロイド治療が推奨されるようになって以来、喘息のコントロールは格段に向上した。しかし、この薬剤ではコントロールは可能でも喘息を治癒に導くことは困難であった。そこで、発症早期に介入すれば、自然歴を変えること、すなわち治癒をめざすこともできるのではないかと考えられ、乳幼児の喘鳴に対する吸入ステロイドによる早期介入臨床試験が2006年に3つ報告された。結果は仮説を否定したが、乳幼児期における吸入ステロイドの適応という現実的な課題から、さらなる長期予後、発症初期の病態など未解決の課題解決に向けて多くの面で示唆を与えるものであった。本稿では吸入ステロイドの可能性と限界について、喘息の治癒をめざすという観点で上記3報を軸にしながら、最近までの研究の動向をレビューする。

## はじめに

気管支喘息が気道の慢性炎症疾患であるとの病態理解以後、吸入ステロイドを中心とする抗炎症療法が普及して、疾患コントロールは格段に改善した。とくに学童期以上でその効果は著しく、急性発作による入院が減っただけでなく、かつて国立療養所の小児慢性疾患病棟にあふれていた長期入院を必要とする「重症喘息児」もほとんど姿を消すことになった。喘息死も当然ながら減少している。このめざましい臨床効果が、「吸入ステロイドによって喘息を治癒させる」というさらなる期待まで起こさせたのは当然ともいえよう。しかし、この仮説を証明しようとする臨床研究が数多く行われたが、結果はほとんど否定的なものであったのも現実である。2004年の本誌に総説としてまとめさせていただいた通りであるが<sup>1)</sup>、その時点では、吸入ステロイドを発症のごく早期または発症リスクの高い乳幼児に喘息の確定診断がなされる前に投与すれば、有効性を期待できるのではないかと考え方は残っていた。そして、2006年に喘息の二次予防をめざした早期介入臨床試験の結果が相次いで報告されたのである<sup>2)</sup>。たいへん注目された研究であり、読者の多くはすでにご存じのことと推察するが、これらの結果をどのように解釈して、今後の治療、そして新たな臨床研究の方

向性へと生かしていくかについては多様な意見がある。吸入ステロイドの可能性は? 限界は? 吸入ステロイドに代わるものは? …これらの疑問に対する答えはまだそろってはいないものの、本稿では2007年の視点として、現状の到達点をまとめてみたいと考えた。

## 1 小児喘息の自然歴を考える

## 1) 小児喘息の長期予後 (図1)

小児喘息の多くは3歳までに発症する。ただし、乳幼児期に反復喘鳴を来す疾患は多く(喘鳴症候群)<sup>3,6)</sup>、吸入アレルギーに感作された典型的アトピー型喘息に移行するのはその一部である。その後、学童期を経て、思春期前後に寛解する例、持続する例に分かれていくが、これまで小児科側からの比較的短期間の疫学調査では思春期寛解は70%ほどされてきた。しかし、最近では、寛解例でも半数以上で気道過敏性や肺機能の異常が残存し<sup>7)</sup>、喀痰細胞診や気管支生検では有症者と同等の気道炎症が認められる<sup>8,9)</sup>ことが報告されており、寛解はもっと少ない可能性が高い。30年ほどの長期経過をみた報告<sup>7,10)</sup>を基に推定すると、成人期に真の寛解と判定できるのはわずか20%以下である。すなわち、喘息は一生にわたる慢性疾患といっても過言ではない。ただし、これらの長期観察例は現在の抗炎症療法

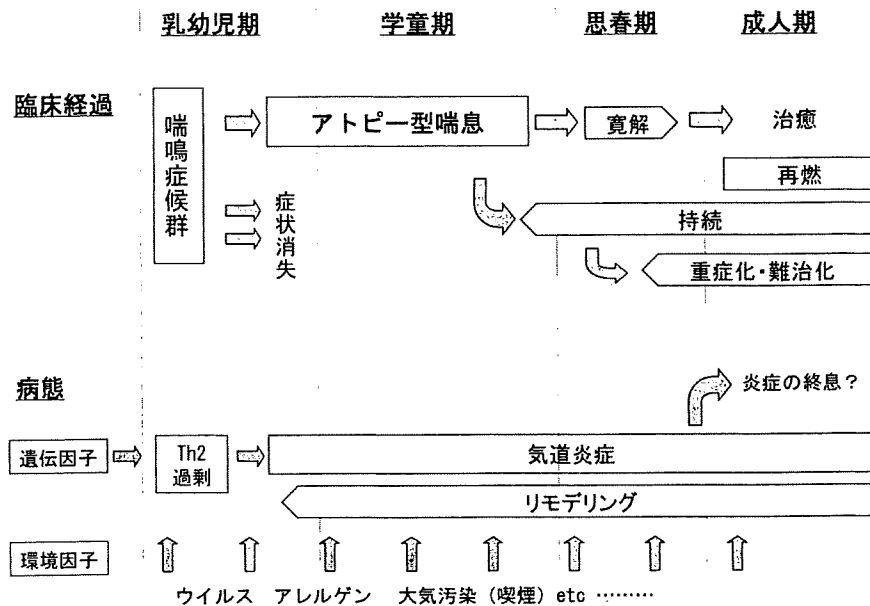


図1 小児喘息の自然経過

が確立する以前に小児期を過ごしているため、最近の治療が長期予後にどのようなインパクトを与えるのかはまだ不明である。

## 2) 肺機能の経年的低下 (図2)

その長期の経過においては、生命の危機をもたらす重症化はもちろんのこと、肺機能の経年的な低下にも留意しなければならない<sup>5, 6, 11-16</sup>。大規模な出生コホートにおいて、喘鳴のタイプによる肺機能の経年的変化を解析した研究では、乳児期から小児期に引き続いて喘鳴が認められる persistent wheezers (アトピー型喘息と考えられる群) は一度も喘鳴のない群と肺機能を比べて、出生早期 (生後2.4ヶ月) は差がないが、6歳時点で有意に低くなり、その後16歳まで低値のままであると報告されている<sup>16</sup>。成人の一般集団を対象に15年以上前方視的に肺機能の変化を検討したLangeらの報告では、加齢に伴う (生理的) 肺機能低下は喘息患者でさらに著しいとしている<sup>12</sup> (図2)。Searsらは小児期に発症して26歳時点まで持続していた患者および思春期にいったん寛解するも成人期に再燃した患者では、すでに9歳の時点で肺機能の低下があり、成人期までトラッキングすると報告している<sup>15</sup>。これらのことから、小児喘息では発症早期から肺機能低下がおこり、その後、思春期までは明らかな進行がないか

もしれない<sup>17</sup>が、成人期以降にさらに低下が進行していくと考えられる。このような肺機能の経年的喪失を止めることも我々の目標のひとつになろう。

## 3) 病態にもとづく治療介入

喘息の病態は一定の遺伝素因をもった個体が様々な環境因子 (ウイルス感染、アレルゲン曝露、受動喫煙などの大気汚染) の影響<sup>18, 19</sup>を受けて、免疫反応のバランス異常 (=Th2型へのシフト) を来し、気道の慢性炎症、そしてリモデリングに至るものとされている (図1)。このコンテキストで自然歴への介入を考えると、1) 発症・増悪に関わる環境因子をコントロールすること 2) 免疫バランスの正常化あるいは炎症の早期終息を図ること、のいずれかあるいは双方が必要となる。前者 (=一次予防) についてはこれまで多くの試みが行われ、一定の成果も報告されている<sup>20</sup>。後者も免疫療法の可能性<sup>21</sup>などが期待される場所であるが、本稿は後者に関して薬物療法、とくに現存でもっとも臨床的効果の高い吸入ステロイドに焦点を当てる。吸入ステロイドは学童期以降すなわち気道炎症が成立してからの開始では投与中のコントロールは得られても中止すれば再燃する、すなわち炎症をコントロールできても終息へ導くことは困難である<sup>1</sup>というのが、これまでの到達点であった。そこで、気道炎症

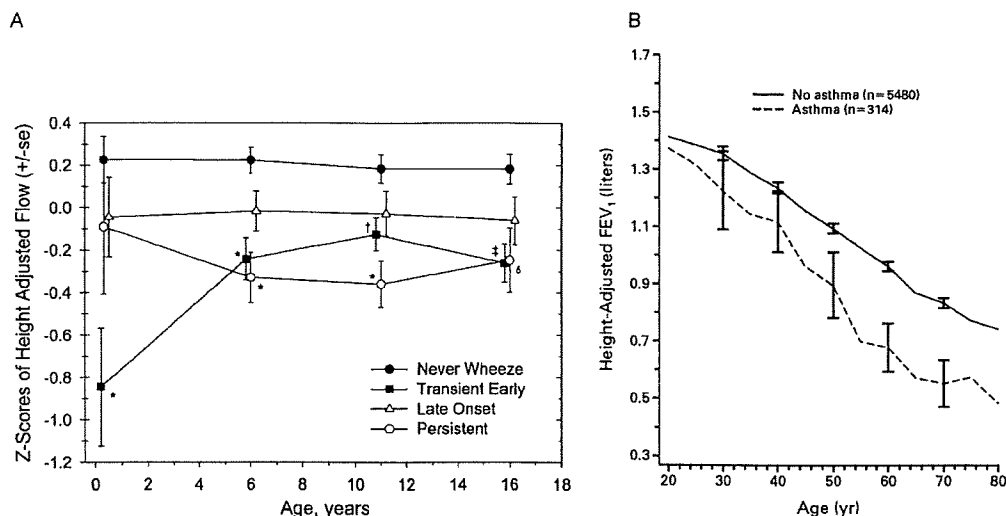


図2 気管支喘息患者における肺機能の経年的低下

- A 就学前小児の喘鳴症候群における肺機能（最大呼気流量）の経年変化**  
 Never Wheeze：6歳まで喘鳴を起こしたことがない Transient Early：3歳までに喘鳴があったが、6歳では喘鳴がない Lat Onset：3歳までは喘鳴がないが、6歳で喘鳴がある Persistent：3歳以前、6歳いづれも喘鳴がある。  
 乳幼児期発症の喘息と考えられるpersistent群は0歳の時点で、Never wheeze群と差はないが、3歳時点で有意に低くなっており、それ以降は横ばいで、11歳と16歳の時点でもNever Wheeze群より有意に低い。（文献16より引用）
- B 成人気管支喘息患者の肺機能（身長補正後の1秒量）の経年的低下**  
 1秒量は加齢による生理的低下がみられるが、喘息群では男女、喫煙・非喫煙いずれのグループでも生理的変化を上回る低下が認められる。図は非喫煙男性の結果を示す。（文献12より引用）

がまさに成立しようとする時期、すなわち乳幼児期の早期介入の試みへと進んだのである。

2. 二次予防をめざした吸入ステロイドによる早期介入（表1）

発症早期に吸入ステロイドを投与して、その後の喘息への進展を防ぐ試み（＝二次予防）について、2006年に3つの大規模臨床研究の結果が報告された。それぞれ対象と介入方法は異なるが、結果は類似しており、多くのことを示唆してくれる。

1) PACスタディ<sup>2)</sup>：初回の喘鳴からからの介入

喘息を持つ母親から出生した児を追跡するデンマークでの前方視的コホート研究（Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood:COPSAC）の一部として、Prevention of Asthma in Childhood

（PAC）と名付けられた介入研究である。喘息の母親から出生した児を生後1ヶ月で登録、初回の喘鳴エピソード（平均10ヶ月）から吸入ステロイド（ブデソニドMDI 400μg/日）またはプラセボの間欠的投与（エピソード毎に喘鳴3日目から2週間投与）を3年間継続、治療期間中の症状をエンドポイントとして評価したものである。半年で5回以上の喘鳴エピソード、4週間持続する喘鳴、あるいは入院や全身ステロイドを必要とする重症発作があれば、明らかな喘息としてスタディから脱落するが、脱落の頻度すなわち喘息への進展も評価された。結果は、治療期間中の無症状日数においてプラセボ群との差がなく、喘息に進展して脱落に至る頻度とそれまでの日数にも差がなかった。つまり、喘息の二次予防ができなかったということであるが、ブデソニド投与中の2週間の症状にもプラセボ群と差がなく、短期の臨床効果もないという結果であった。



表1 PEAKのエントリー基準（文献4）とAsthma Predictive Index（文献22）

- ・ 4回以上の喘鳴の既往(少なくとも1回は医師の診断による)、かつ
- ・ Modified Asthma Predictive Indexにおいて、Major Criteriaを一つ以上またはMinor Criteriaの2つ以上満たすこと

**Modified Asthma Predictive Index**

## - Major Criteria

- » 両親のいずれかが喘息
- » 医師の診断によるアトピー性皮膚炎
- » 一つ以上の吸入性抗原への感作

## - Minor Criteria

- » 卵、ミルク、ピーナッツへの感作
- » 感冒に関連しない喘鳴
- » 末梢血好酸球>4%

**(参考) Asthma Predictive Index\***

## - Major Criteria

- » 両親のいずれかが喘息
- » 医師の診断によるアトピー性皮膚炎

## - Minor Criteria

- » 医師の診断によるアレルギー性鼻炎
- » 感冒に関連しない喘鳴
- » 末梢血好酸球>4%

\*Evidence Cとして米国のガイドラインに記載

2) IFWIN スタディ<sup>3</sup>：2回目の喘鳴からの介入  
英国のマンチェスターで行われている出生コホート研究の一部で、Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN) スタディといわれる。両親のうちいずれかにアレルギー疾患がある児を登録、24時間以上続く喘鳴エピソードが2回または1ヶ月以上続く喘鳴があった場合にフルチカゾン200 $\mu$ g/日またはプラセボを開始して、症状改善があれば3ヶ月毎に減量、改善なければオープンラベルのフルチカゾンを追加するという方法で5歳までステップアップ・ダウンで治療を続け、5歳時の喘息有病率を評価したものである。治療開始年齢はメディアン1.2歳で、大半に3年以上治療が続けられた。しかし、5歳時点での喘鳴の頻度および喘息と診断された例数にはプラセボ群との差がなかった。わずかに治療開始3ヶ月での症状スコアと予定外受診がフルチカゾン群で良好であったのみであった。

3) PEAK スタディ<sup>4</sup>：4回以上喘鳴を起こしたハイリスク幼児への介入

米国のChildhood Asthma Research and Education (CARE) ネットワークによる多施設共同研究で、Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK) スタディといわれる。対象は2～3歳の反復喘鳴児（エント

リー前1年間に4回以上の喘鳴エピソード）で、喘息のリスクファクターとしてmodified Asthma Predictive Index (mAPI)<sup>22,23</sup>の基準（表1）を満たすものとされた。3つの研究の中では最も年齢が高く、リスクファクターの面でも最も喘息に近いグループといえる。このような幼児にフルチカゾン176 $\mu$ g/日またはプラセボを2年間投与して中止、その後1年間の無症状日数をエンドポイントとして評価した。2年間の吸入ステロイド治療で喘息を治癒させることができるか否かをみようとするデザインであった。その結果、治療期間中には、無症状日数、全身ステロイドを必要とした増悪、コントロールのための追加治療（モンテルカストやオープンラベルのフルチカゾン）、肺機能などの指標において、吸入ステロイドはプラセボよりも有意に優れていた。しかし、投与中止した後の観察期間では、それらの効果がすべて消えて、プラセボと同等になってしまった。

## 3. 吸入ステロイドによる早期介入試験の結果をどのように考えるか？

以上、喘息の二次予防をめざした3つのプラセボ対照試験はすべて「吸入ステロイドを発症早期に投与しても喘息の自然歴を変えることはできない」という結

果に終わったが、それぞれ異なる切り口からのアプローチであったが故に、かえってこのメッセージは明確になったといえる。しかし、これですべて結論がでたわけではない。吸入ステロイドのひとつの限界は明らかにされたが、効果が再確認できた部分がある一方、この年齢層への投与のあり方、成人に至るまでの長期予後、病態と作用機序に基づいた適応など課題はまだ残されている。

1) 臨床的視点

乳幼児喘息に対する吸入ステロイドの適応についてはまだエビデンスが少ない。今回の3試験で吸入ステ

ロイド投与中の臨床効果を比較してみると、PACでは効果なし、IFWINではわずかな効果、そしてPEAKでは明らかな効果となった(表2)が、この差は対象症例の背景の違いによるものとするれば最も説明しやすいだろう。すなわち、PACはハイリスクの遺伝素因をもつとはいえ初回の喘鳴からの介入、IFWINは2回目の喘鳴からで、それぞれの治療開始年齢は10ヶ月、1.2歳と低かった。この年齢層で喘鳴を繰り返すのはTransient wheezers<sup>6</sup>(図3)といわれる亜群、すなわち3歳頃までに自然に寛解する例が多いのはよく知られている。選ばれた対象はハイリスク群とされているが、家族歴のみによるので、真の

表2 吸入ステロイドによる二次予防をめざした早期介入試験

スタディ	対象			吸入ステロイドによる介入		アウトカム	
	介入開始年齢	リスクファクター	喘鳴	投与方法	治療期間	喘息進展予防効果	投与中の臨床効果
PAC (a)	平均10ヵ月	母の喘息	初回	間欠投与	3年	なし	なし
IFWIN (b)	メディアン1.2歳	両親いずれかのアレルギー	2回	ステップアップ・ダウン	5歳まで(約3年)	なし	わずか
PEAK (c)	2~3歳	複数以上(mAPI)*	4回以上	継続投与	2年	なし	あり

(a) 文献2, (b) 文献3, (c) 文献4

\* mAPI: modified Asthma Predictive Index (表2)

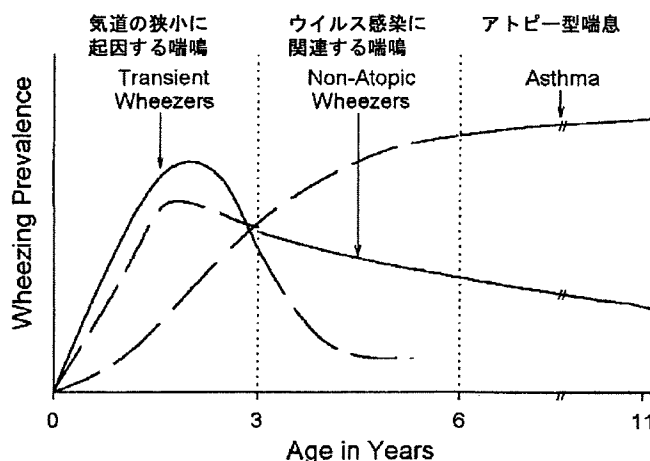


図3 The Tucson Children's Respiratory Study による小児期の喘鳴症候群 (文献6より引用)

表3 吸入ステロイドによる早期介入試験が示唆したこと

- 臨床的視点
  - 乳児(2歳未満)の喘鳴(1~2回)で喘息のリスクファクターがそろわない場合には効果を期待しにくい
  - アトピー型喘息と診断できる例\*は乳幼児でも吸入ステロイド治療を積極的に考慮すべきである (\* 3回以上の喘鳴、APIなどに示されたリスクファクターをもつ)
  - 喘息の診断が十分にできない例に「予防的」に吸入ステロイドを投与する適応は少ない
- 病態的視点
  - Th2型気道炎症(IgE高値、好酸球増多など)には吸入ステロイドの効果が期待できる
  - 発症初期の病態にはステロイドが反応しない側面(Th2型炎症とは別の経路で構造異常を来す病態?)が存在する可能性がある
  - ステロイドがネガティブに作用する可能性(Th2反応の増強、Treg抑制など)と抗炎症作用とのバランスを考えるべきである
  - 病態によって、他の薬剤適応の可能性も考慮する(ロイコトリエン拮抗薬など)

喘息予備軍である可能性はそれほど高くなかったのかもしれない。したがって、ステロイドが奏効しないのは「喘息ではない」例が含まれていたためとなる。このことは、逆に一過性の喘鳴にはステロイドの適応はない、と言い換えることもできよう。一方、PEAKは反復喘鳴の回数も多く、リスク因子として家族歴以外に本人のアトピー素因も含むため(表1)、ほぼ典型的なアトピー型喘息に一致する。このような例には吸入ステロイドが有効であり、積極的に適応を考慮すべきであることを示している。

次に、乳幼児には、喘息発症予防の目的で吸入ステロイドをつかうべきではないことも強調しておきたい。吸入ステロイドの限界ともいえるが、今回の3つのスタディはアトピー型喘息に対する症状コントロール以上の効果は期待できないことを示している。最近、わが国でもブデソニド懸濁液が使用できるようになり、乳幼児喘息のコントロール改善が期待されているが<sup>24</sup>、投与が容易であるがために、喘息の診断が明らかでない喘鳴に対する間欠的な投与も増えている現状がある。しかし、この方法を推奨すべきエビデンスは今のところ存在しない(表3)。

## 2) 病態的視点：

吸入ステロイドの効果を喘息の病態との関連で再度考えてみることも重要である。前にも述べたように、「Th2型慢性炎症」という現在の病態理解は、吸入ステロイドによるコントロール向上をみちびく一種のバ

ラダイムシフトであったが、少なくとも発症の病態についてはこの図式とは異なる可能性がある。前節でPACとIFWINで吸入ステロイド投与中の臨床効果が無かったまたは少なかったのは、喘息ではない症例が含まれていたためと述べたが、別の解釈もあり得る。すなわち、「喘息に進展する症例」が多くを占めていたが、発症のごく初期の病態はTh2型とは異なるために、ステロイドに反応しなかった、という考え方もできる。Th2型炎症からリモデリングへ、という経路と独立した、気道の構造異常に関わる何らかの新しい経路が存在する可能性<sup>25</sup>も考えなければならない。

さらに、いくつかの動物実験では感作初期のステロイド投与がTh2反応を促進するとの報告がされている<sup>26,27</sup>。初期のステロイド投与がかえって喘息の自然歴にマイナスに働いてしまうかもしれないのである。また、ステロイドは気道炎症に関わるTh2細胞、好酸球、肥満細胞、気道上皮細胞などの抑制することによって喘息に対する効果を発現する<sup>28,29</sup>が、Th2に拮抗するとされるTh1細胞<sup>30</sup>、制御性T細胞(Treg)<sup>27</sup>もステロイドによって抑制を受けるとの報告があり、吸入ステロイドが免疫バランスの崩れを助長する可能性もある。しかし、逆にフルチカゾンが末梢血から分離されたCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞(Treg)のIL-10産生を増強して、抗炎症効果を発現するとの報告<sup>31</sup>もある。

慢性気道炎症に至る免疫反応成立の過程にはまだ不明なことが多く、「抗炎症薬」であるステロイドも投与されるタイミング(時期)によっては作用が大きく

異なる可能性がある。これらのことも考慮の上、臨床への適応にはさらなる検討が必要であろう。

4 吸入ステロイドは長期予後を改善するか？

ここまで、2006年の3つの早期介入試験を概観したが、もう一つふれておきたい重要な点は長期予後である。吸入ステロイドの予後への影響に関しては、今回紹介した報告を含めて、これまでの研究の介入期間は長くて5年であり、さらなる長期のアウトカムについてはまだわかっていない。吸入ステロイドの治癒へのポテンシャルについては5年程度までならば否定的であるが、さらなる長期の治療効果まで否定するエビデンスはないといえる。最近、成育医療センターを中心として、乳幼児期から成人まで追跡する長期・大規模のコホート研究が始まり、この疑問にも答えが出ると思われるが、ここでは現時点での考察を試みる。

1) 施設入院療法の経験より

私たちの施設では長らく重症喘息児の施設入院療法を行ってきた。環境整備指導と身体トレーニングを基本にその時代の薬物療法を組み合わせた治療であったが、最近、退院後の長期経過を調査したところ、入院時期による予後の違いが明らかとなった。すなわち、

成人となった現在の状態を寛解・間欠型と何らかの長期管理薬（ほとんどが吸入ステロイド）を必要とする持続型に分類してみると、1990年以前に入院治療を受けた例はそれ以降の例よりも持続型が有意に多かったのである（図4）。この差を生じた要因はさまざま考えられるが、入院時の重症度はほぼ同様であったので、入院中の治療、とくに吸入ステロイドの使用の差が大きいのではないかと考えられた。喘息が気道炎症であるとして吸入ステロイド療法を初めて推奨した米国 NIH からの Expert Panel Report が出たのは1991年であり<sup>22</sup>、それ以前にはほとんど吸入ステロイドは使われていなかった。その後、徐々に吸入ステロイドの使用が増え、当院での治療もそれに依拠して変化した。そして、最初の JPGL が出版された2000年以降には吸入ステロイドはほぼ全ての重症例に十分な量で使われるようになったのである。入院はほとんどが学童期であったが、この年代の重症例で十分な抗炎症療法を行ったかどうか、長期予後に強い影響を与えた可能性は大きい。予後不良とされる重症例でも成人期で薬剤を必要としなくなったという事実は吸入ステロイドの長期経過での治癒の可能性を示しているかもしれない。

2) 肺機能の経年変化への吸入ステロイドの影響

より長期の経過を考える場合、吸入ステロイドが喘

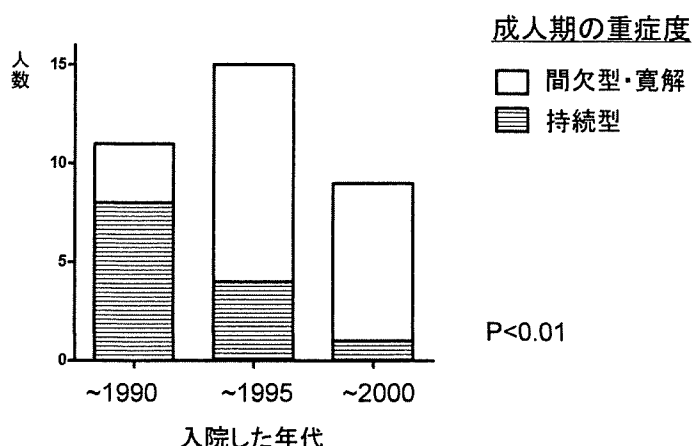


図4 長期施設入院療法を受けた小児期重症喘息例の入院時期と長期予後の関係

三重病院で施設入院した34名（男43名、女21名）の成人期の重症度を入院治療を受けた時期により分類した。1995年以降、とくに2000年以降に入院した例で長期予後は有意に良好であった。入院中の吸入ステロイド投与は1990年以前は少数のみ、1995年以降は多くの例に、2000年以降は全例に行われていた。重症例では小児期の薬剤使用のあり方が長期予後に影響を与えている可能性がある。（井口光正：政策医療ネットワーク共同研究「小児期発症疾患の患者データベース構築とキャリアオーバーの実態分析に関する研究」平成17年度報告書）