

## B. 研究方法

### 研究1・2008年エントリー症例による環境

**調整・整備介入試験**：2008年秋季（9-11月）に寝具Der 1量を測定し得た成人喘息患者32症例の中で、50ng/m<sup>2</sup>以上の高濃度のダニ抗原に暴露されていた18症例を介入群、50ng/m<sup>2</sup>以下の14症例は介入を行わない非介入群と定義し、介入群は超極細繊維敷フトン・枕カバー（マイクロガード®）を使用し、寝具への掃除機掛けや寝室内の掃除頻度を増やし、かつ無症状安定例では喘息治療薬（ICS）を減量・中止とする環境整備介入を行った。3ヶ月後に寝室内、皮膚、寝具のDer 1量を測定し、臨床所見とDer 1量との関係およびDer 1量の変化を比較検討した。寝具表面、皮膚表面アレルゲンはテープ法を用いて、また寝室内のアレルゲンは床面や寝具から空気中に一度浮遊したアレルゲン粒子を堆積塵として採集する方法：シャーレ法（Petri dish 法）を用いて採取した。テープ法では起床時の頸部左右の皮膚および寝具表面3箇所にかがだ-4TMを貼付し、BSA/PBST、室温、16時間で抽出し、シャーレ法では寝室の床面から高さ約1mにシャーレを2週間静置し、BSA/PBST、室温、2時間で抽出し、それぞれ高感度蛍光ELISA法で測定した。臨床所見の悪化はPEF 15%以上の低下、自覚症状（咳嗽、喘鳴、発作性呼吸困難）週1回以上と定義した。臨床所見の改善は発作頻度の減少、自覚症状の改善、PEF 10%以上の増加と定義した。

**研究2・2009年エントリー症例による秋季、冬季のDer 1量と臨床所見の比較検討**：当院通院中のダニアレルゲン感作成人喘息患者45症例を対象とし、Der 1個人暴露量を経時的（秋季；8-10月、冬季；12-2月）に皮膚

および寝具からテープ法により採取した。また、同時期にシャーレ法を用いて寝室内環境中の塵を低位（床）、中位（50-100cm）、高位（150-200cm）の3箇所から堆積塵として採取、高感度蛍光ELISA法を用いて測定した。また対象患者へのアンケート調査（掃除、室内環境、寝具などについて）を実施した。これまで一般的にダニアレルゲン量が少ないと言われている内容について、掃除（週1回以上：1点、拭き掃除：1点、水拭き：1点）、室内環境（フローリング：1点、カーペットなし：1点）、寝具（ベッド使用：1点、防ダニシーツ使用：1点）と点数化し、これを環境整備点数と称して合計7点満点とした。これらのDer 1個人暴露量および室内Der 1量と環境整備点数との相関、臨床症状の有無とを比較し、環境調整・整備の有用性について検証した。環境整備の基礎的検討として2008-2010年にかけて1家庭において経年的にDer 1量を測定した。2008年、2009年は自然経過（掃除週1回）で測定し、2010年1月より防ダニシーツ使用、2010年8月より掃除機掛けの前に床の水拭きを施行し、環境整備による介入効果を経時的に検討した。また臨床症状の定義として感染症状を除き、喘鳴、ラ音、発作性呼吸困難感、咳嗽、喀痰のひとつでも陽性の場合、臨床症状ありと定義した。

倫理面への配慮—以上の研究はヘルシンキ宣言遵守して遂行し、研究対象者に対する不利益、危険性を排除し、同意を得た。また当院の倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

**研究1・①調査時年齢性別は介入群**：平均50.7±13.4歳、非介入群：平均45.3±14.6歳、介入群：男性6症例、女性12症例、非

介入群:男性4症例、女性10症例であった。喘息の発症年齢は介入群:平均 $20.1 \pm 20.8$ 歳(0.5-61歳)、非介入群:平均 $23.2 \pm 24.0$ 歳(1-69歳)と幅広かった。喘息重症度はアレルギー疾患診断・治療ガイドライン2010の治療Stepに基づいて行い、Step1/2/3/4が介入群で0/4/7/7、非介入群で3/6/3/2と介入群は重症例が多かった( $P < 0.05$ )。またICS使用量(CFC-BDP換算)は介入群:平均 $622.2 \pm 381.2 \mu\text{g}$ に対し、非介入群:平均 $285.7 \pm 217.0 \mu\text{g}$ と介入群が有意に高用量であった( $P < 0.05$ )。調査時の血清総IgE値、ダニ特異的IgE抗体は2群間で有意差は認めなかったが、末梢血好酸球数は介入群: $412.5 \pm 228.4/\mu\text{l}$ 、非介入群: $253.6 \pm 169.6/\mu\text{l}$ と介入群が多かった( $P < 0.05$ )。②介入3ヵ月後のDer1個人暴露量(皮膚、寝具)および室内Der1量はいずれも有意( $p < 0.01$ )に減少した(図1)。特に、寝室内Der1量は全例において減少した。③皮膚、寝具のDer1個人暴露量は非介入群と比較して介入後に臨床所見が悪化した群は有意に高値( $p < 0.01$ )であったが、不変・改善群は有意差を認めなかった(図2)。④介入後の寝具Der1量減少率が85%以上の症例はICS治療薬減量・中止後の臨床症状悪化症例と比較して、不変・改善症例が有意( $p < 0.01$ )に多かった(図3)。

**研究2**・①調査時年齢性別は平均 $50.4 \pm 14.6$ (25-74歳)、男性13症例、女性32症例であった。喘息の発症年齢は平均 $33.6 \pm 20.6$ 歳(0.1-73歳)、罹病期間は平均 $16.8 \pm 17.2$ 年であった。喘息重症度Step1/2/3/4は0/5/15/25と半数以上の症例が重症例であった。②秋季と冬季のDer1量は皮膚、寝具、寝室内(低位、中位、高位)のいずれも有意( $p < 0.01$ )に相関した(図4)。③秋季と比

較して冬季のDer1量は皮膚( $p < 0.01$ )、寝室内〔低位( $p < 0.01$ )、中位( $p < 0.05$ )〕で有意に減少した(図5)。④臨床症状ありの頻度は秋季が69%と冬季53%と比較して多かった(図6)が、臨床症状の内容については有意差を認めなかった(図7)。⑤冬季に症状ありの症例ではDer1量が冬季/秋季 $>1$ (冬季に増加)の症例が多かった(図8)。⑥皮膚、寝具、寝室内の冬季のDer1量は%PEFmaxと負の相関を認めた(図9)。⑦冬季にDer1量が多い症例は、秋季と比較して冬季に明らかに増加(秋季の平均値以上:皮膚 $\geq 15\text{ng}/\text{m}^2$ 、寝具 $\geq 30\text{ng}/\text{m}^2$ 、室内 $\geq 136\text{ng}/\text{m}^2/\text{week}$ )した症例が多かった(図10)。⑧また基礎検討として1家庭において2008-2010年にかけて経年的にDer1量を測定した。結果、Der1量は自然経過(掃除週1回)で測定した2008年、2009年はともに9月中旬-下旬に寝室内のDer1量はピークとなり、10月中旬以降は減少した。防ダニシーツ使用+掃除機がけの前に床の水拭き施行の環境整備により、2010年9月中旬-下旬のダニ抗原増加の割合が抑制された(図11)。⑨2009年症例のアンケート調査から特に寝具のDer1量が冬季に増加した群ではベッド使用、掃除頻度1回未満/週が多かった(図12)。⑩水拭き、乾拭き施行の有無にてDer1量を検討すると水拭きにより寝室内(中位)のDer1量は有意に減少したが拭き掃除なしでは減少しなかった。(図13)。⑪環境整備点数と皮膚、寝具、寝室内のDer1量の間には秋季、冬季ともに皮膚、寝具において有意な負の相関を認めた(図14)。

#### D. 考察

小児喘息では環境中アレルゲンの回避が喘息症状、投薬内容、予後を改善させる報

告はあるものの成人では十分に検討されていない。2008年症例の検討では、ICS治療下においてもダニアレルギー個人暴露量は喘息重症度と相関し、管理良好症例においてもダニアレルギー暴露の影響を受けることが明らかとなった。管理良好症例においては皮膚、寝具のDer 1個人暴露量および室内Der 1量は秋季に増加、冬季に減少する現象が明らかとなったが、管理不良症例を含んだ2009年症例においては特に寝具において秋季と冬季のDer 1量は統計学的有意差を認めなかった。この結果は管理不良症例を含む2009症例群ではDer 1量が冬季に減少しないあるいは増加するという自然経過に反する症例が存在することを示唆する結果であった。また冬季/秋季の減少率を検討した結果では冬季にDer 1量が減少しない、増加する症例では冬季の臨床症状の増悪とDer 1個人暴露量、寝室内のDer 1量が関連することが明らかとなった。冬季に増悪する成人アトピー型喘息ではダニ抗原が通年性に影響する可能性を示唆する結果である。

2009年症例において冬季に寝具Der 1量が増加する群ではベッド使用例、掃除頻度1回未満/週が多かった。過去の研究結果からは一般的に和式布団使用よりベッド使用の方が寝具Der 1量が少ないことが明らかになっているが今回の結果では、冬季にDer 1量の増加する症例はベッド使用例が多かった。この結果を説明するべくベッド使用(10年)の1家庭においてベッドの上から順にシーツ、ベッドパット、テンピュール、マットレスのそれぞれからテープ法で採取、Der 1量を測定した。結果、シーツ:21.0 ng/m<sup>2</sup>、ベッドパット:58.8 ng/m<sup>2</sup>、テンピュール:116.0 ng/m<sup>2</sup>、マットレス:275.0 ng/m<sup>2</sup>と下に行くにつれDer 1量が増加した。この結

果はシーツやベッドパットは洗濯により抗原除去が容易であるが、テンピュールやマットレスの抗原除去は容易でないことを示している。冬季寝具Der 1量増加症例においてもベッドのマットレス内の抗原量が多いことが推測される。

また2008年度症例については秋季の寝具Der 1量を測定し50ng/m<sup>2</sup>以上の高濃度暴露群を対象とし、超極細繊維敷フトン・枕カバーを使用、環境整備指導を行い、同時に無症状安定例では喘息治療薬(ICS)を減量・中止とした。3ヶ月後に寝室内、皮膚、寝具のDer 1量を定量し、皮膚、寝具のDer 1個人暴露量および室内Der 1量は介入前と比較していずれも有意に低下した。特に介入後の寝具Der 1量減少率が85%以上の症例はICS治療薬減量・中止後の臨床症状悪化症例と比較して、不変・改善症例が有意に多かった。今回の検討から成人アトピー型喘息においても環境調整・整備介入によりDer 1暴露量を減少させることが可能であり、その結果臨床症状が改善し喘息治療薬減量が可能になることが示された。

今後の研究として2008年エントリー症例は介入後の長期経過1年後、2年後のDer 1個人暴露量、臨床症状の経過を追跡する予定である。2009年エントリー症例については防ダニシーツ、掃除指導の介入試験を無作為に行い、環境アレルギー回避が喘息治療、予後にどのような影響を与えるかを検討する。2010年新規症例をエントリーし、年度によるDer 1量の変化について、寝室内の温度、湿度を同時測定しその影響について検討する予定である。

## E. 結論

成人アトピー型喘息では薬物治療介入が

なされていてもダニ抗原暴露の影響を受けることが明らかとなった。自然経過では Der 1 量は秋季に増加、冬季に減少するが冬季に増加する症例では冬季の臨床症状と相関を認め、ダニ抗原は通年性アレルゲンとして重要であることを明らかにした。また環境整備により Der 1 暴露量が減少し、喘息治療薬の減量・中止を可能にすることが明らかとなった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1 論文発表

- 1) Tsurikisawa N, Oshikata C, Tsuburai T, Saito H, Sekiya K, Tanimoto H, Takeichi S, Mitomi H, Akiyama K. Bronchial hyperresponsiveness to histamine correlates with airway remodeling in adults with asthma. *Res Med* 2010; 104:1271-1277
- 2) Tsurikisawa N, Oshikata C, Tsuburai T, Saito H, Sekiya K, Tanimoto H, Takeichi S, Mitomi H, Akiyama K. Bronchial reactivity to histamine is correlated

with airway remodelling in adults with moderate to severe asthma. *J. Asthma* 2010; 47: 841-848

- 3) 釣木澤尚実、秋山一男. 吸入ステロイドの薬理遺伝学. *アレルギー・免疫* 2010; 17: 42-51

### 2 学会発表

- 1) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、秋山一男、他. アトピー型成人喘息患者における環境中ダニアレルゲン量モニタリングの有用性の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会. 2010. 4 京都。
- 2) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、秋山一男、他. 成人喘息患者における超極細線維フロンカバーによる環境調整の有用性に関する検討. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2010. 5 京都
- 3) 齋藤明美、押方智也子、釣木澤尚実、秋山一男、他. 環境中ダニアレルゲン量は成人喘息患者の臨床症状を反映する—1 基礎—. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010. 11 東京
- 4) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、秋山一男、他. 環境中ダニアレルゲン量は成人喘息患者の臨床症状を反映する—2 臨床—. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010. 11 東京

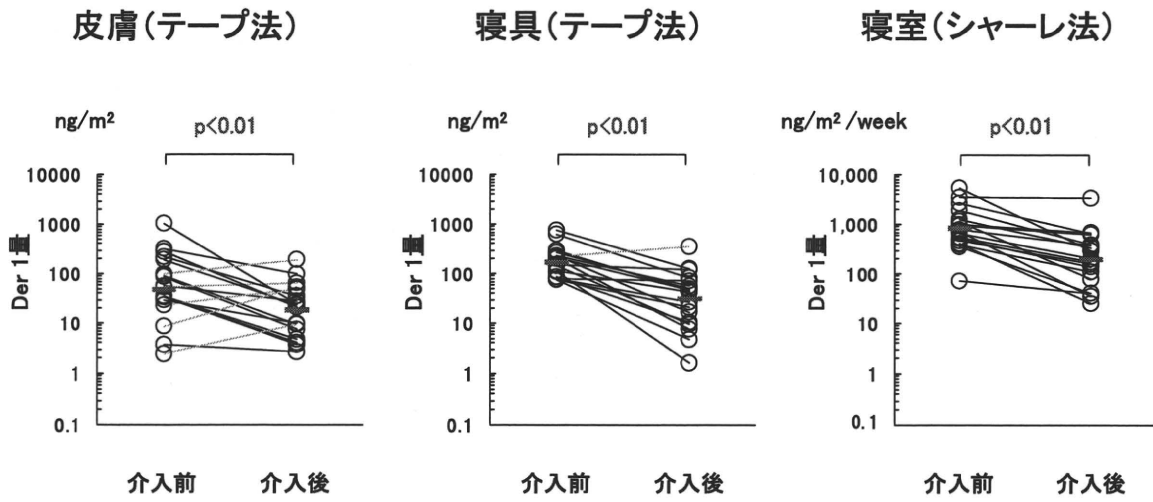


図1・介入前後のDer 1量

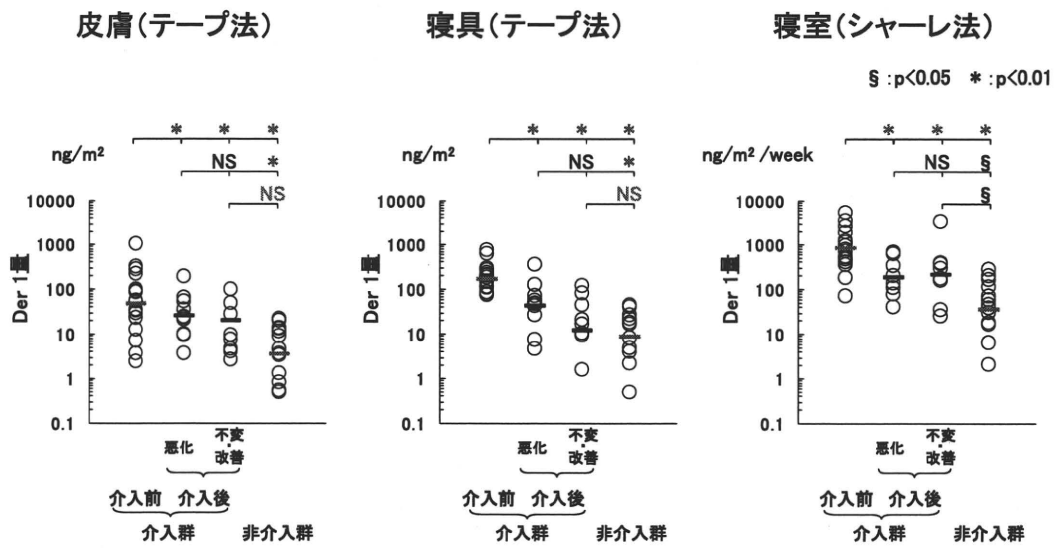


図2・介入後の臨床所見(悪化・不変・改善)別Der 1量

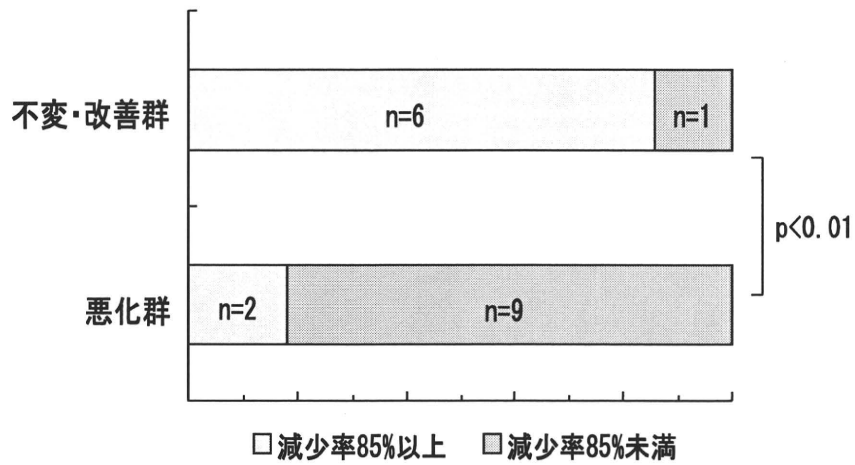


図3・寝具 Der 1 量の減少率と介入効果の関係

無症状安定症例は喘息治療薬減量・中止し、その後の臨床所見悪化群と不変・改善群に分類した。介入後の Der 1 減少率を  $(1 - \text{介入後 Der1} / \text{介入前 Der 1}) \times 100(\%)$  と定義すると

不変・改善群では寝具介入後 Der 1 減少率の高い症例 (85%以上) が多い

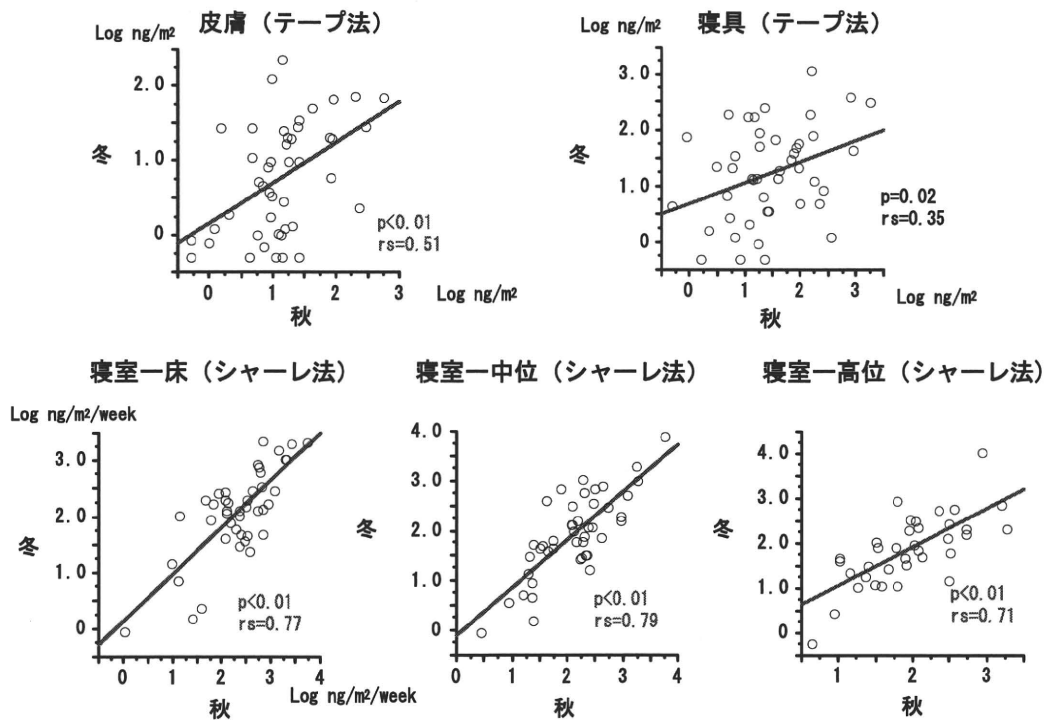


図4・各部位の Der 1 量の秋と冬の相関

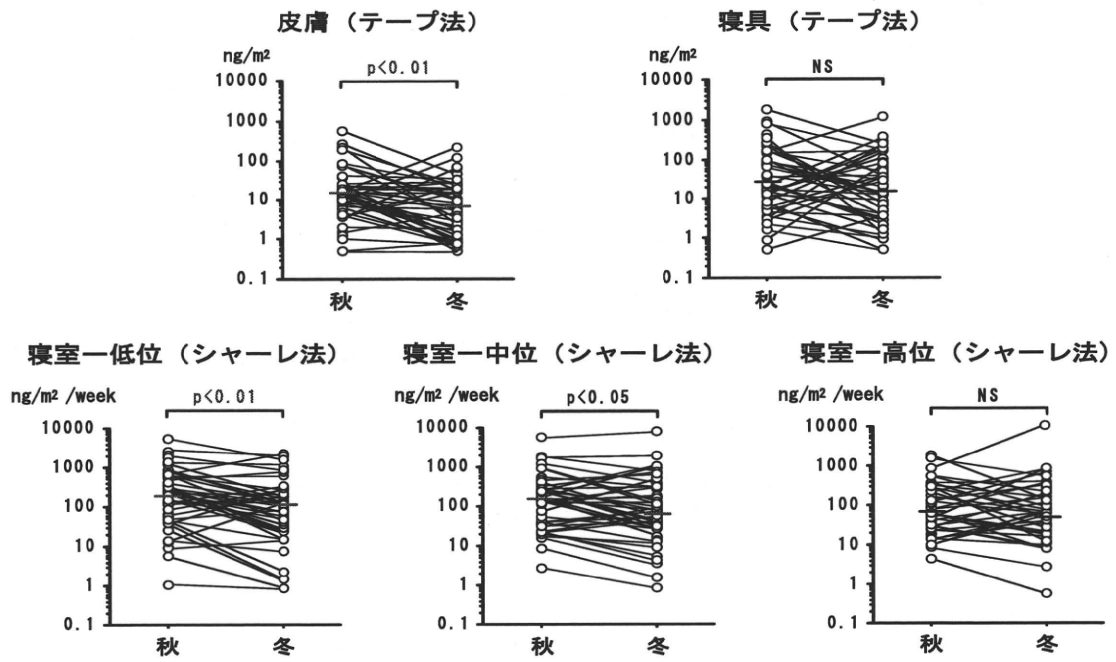


図5・各部位の秋と冬のDer 1量の比較

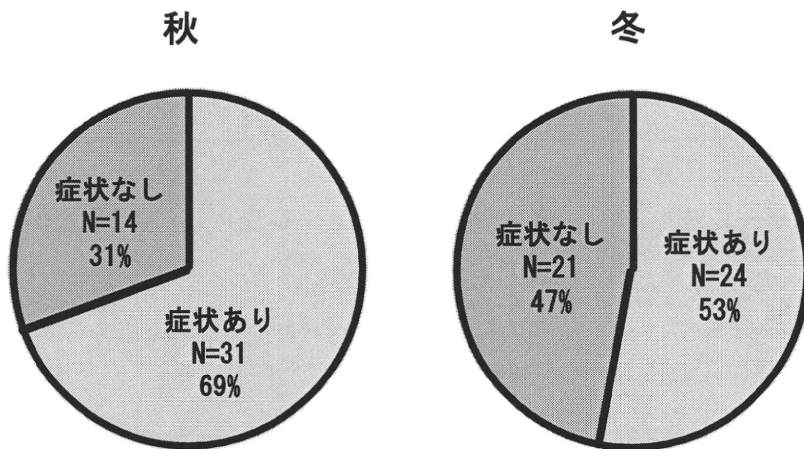


図6・秋と冬の臨床症状の有無

秋季は冬季と比較してDer 1量も多く、有症状の症例が多い。

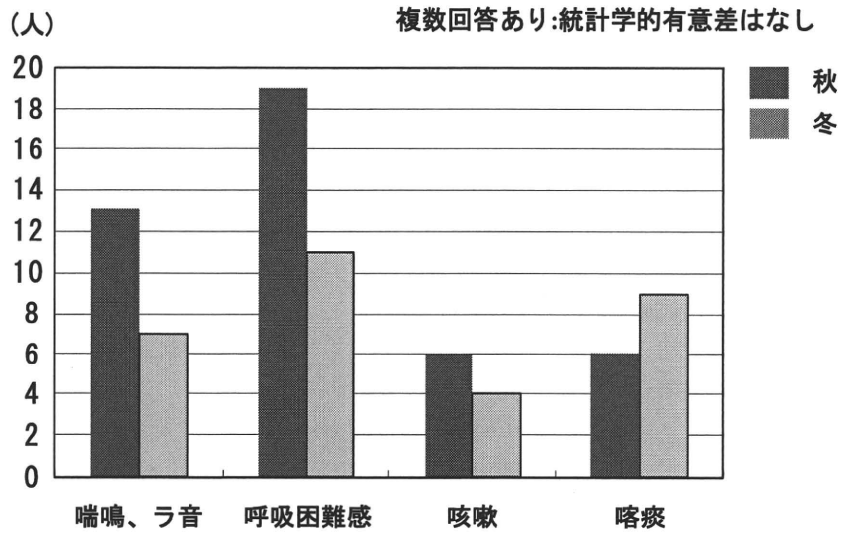


図7・秋と冬の臨床症状の違い

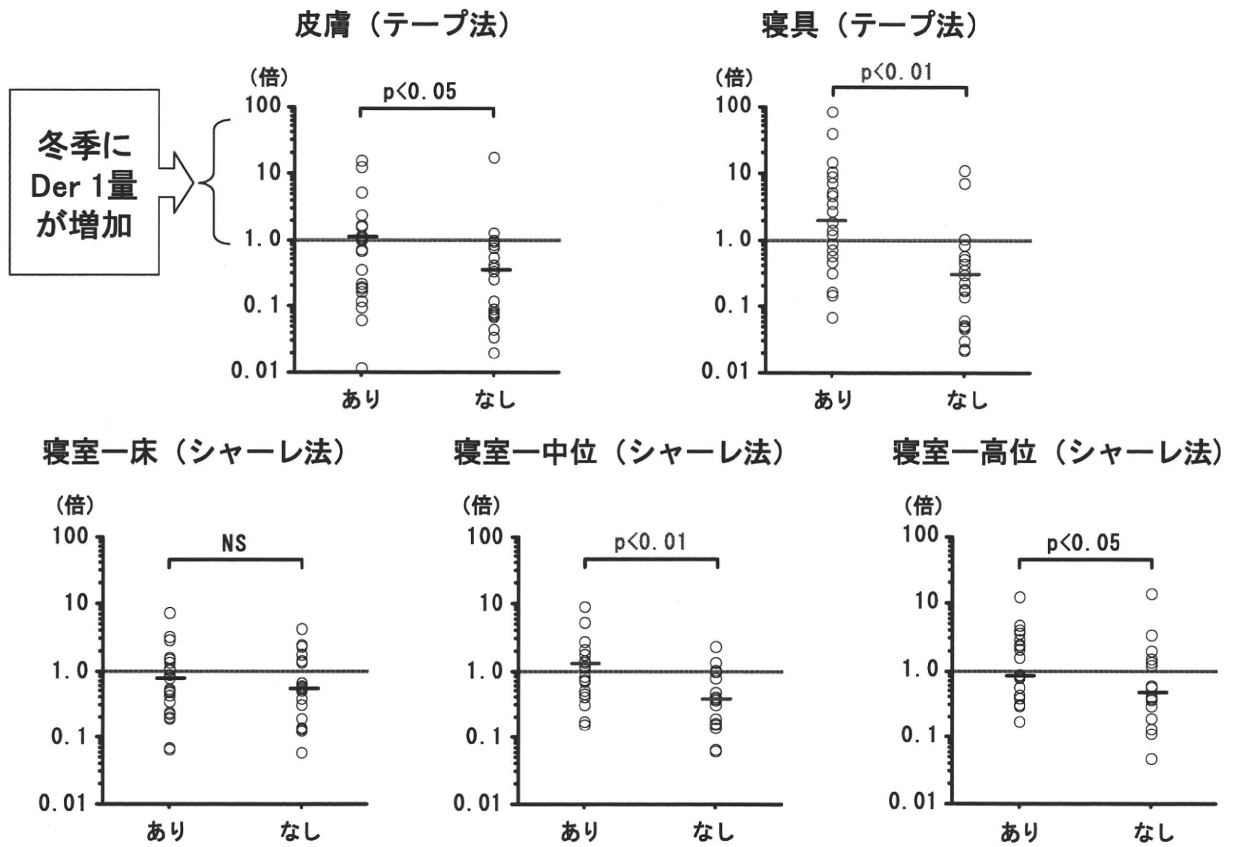


図8・季節間のDer 1量の変化 (冬/秋) と冬季の症状有無の比較



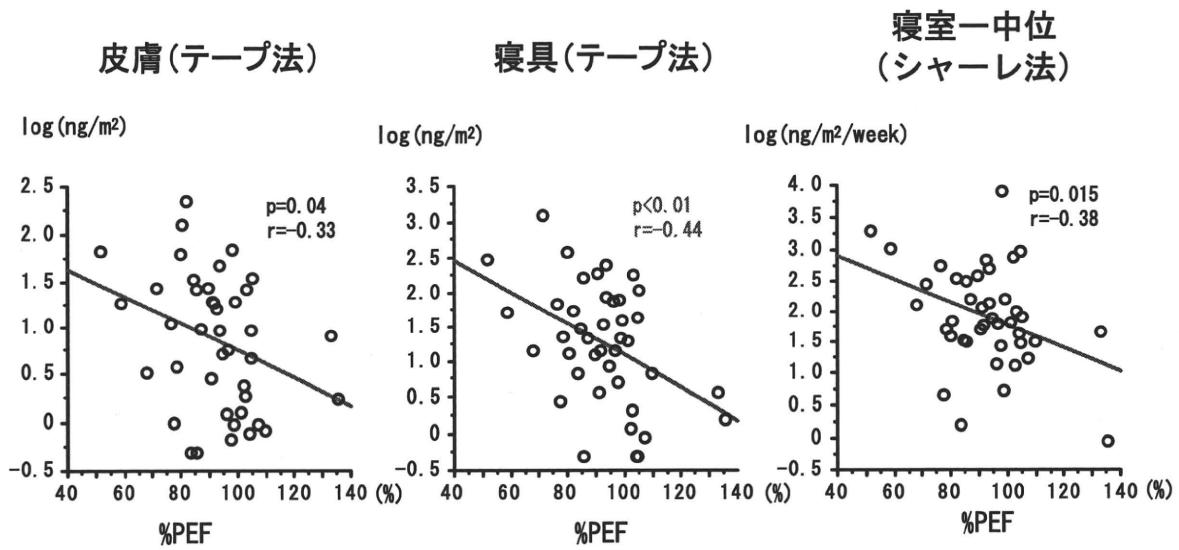


図9・%PEFmaxと冬季Der 1量の相関

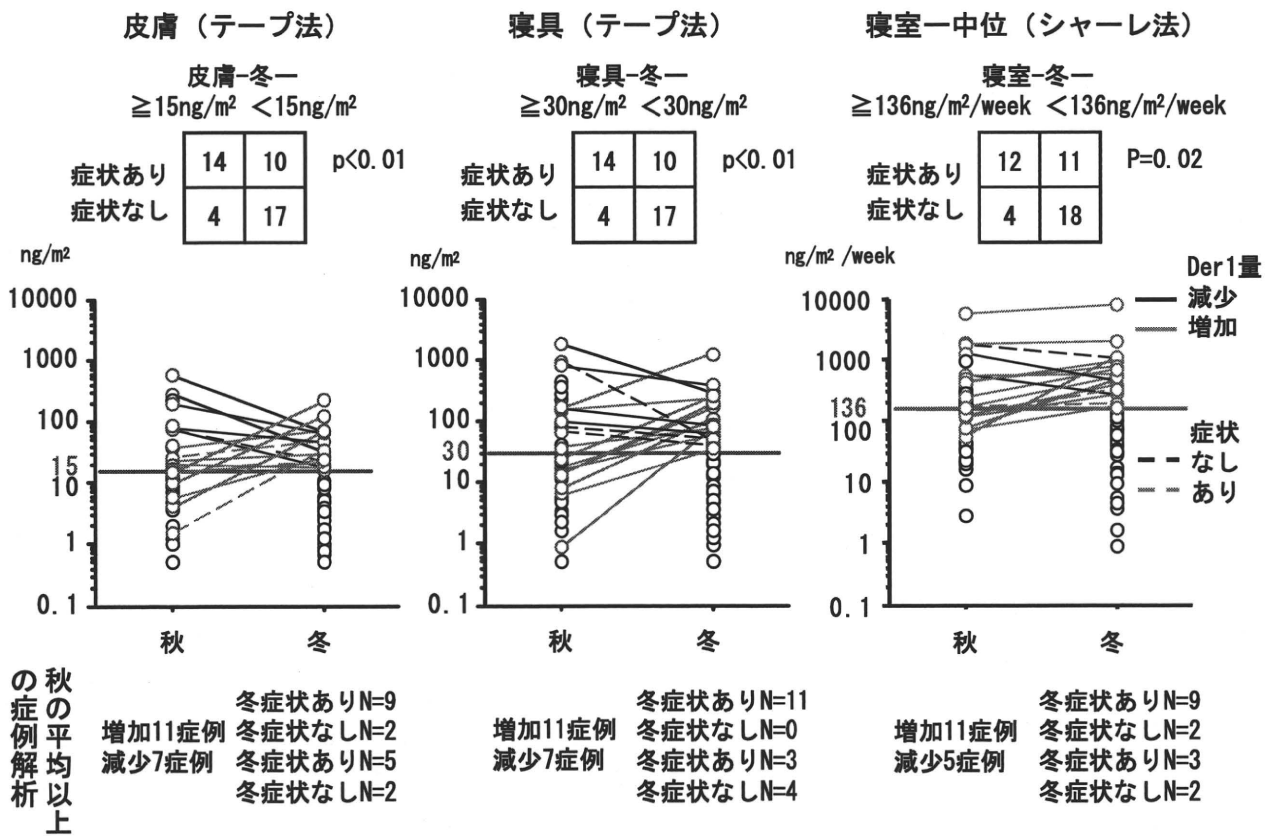


図10・冬季のDer 1量が多い症例の解析

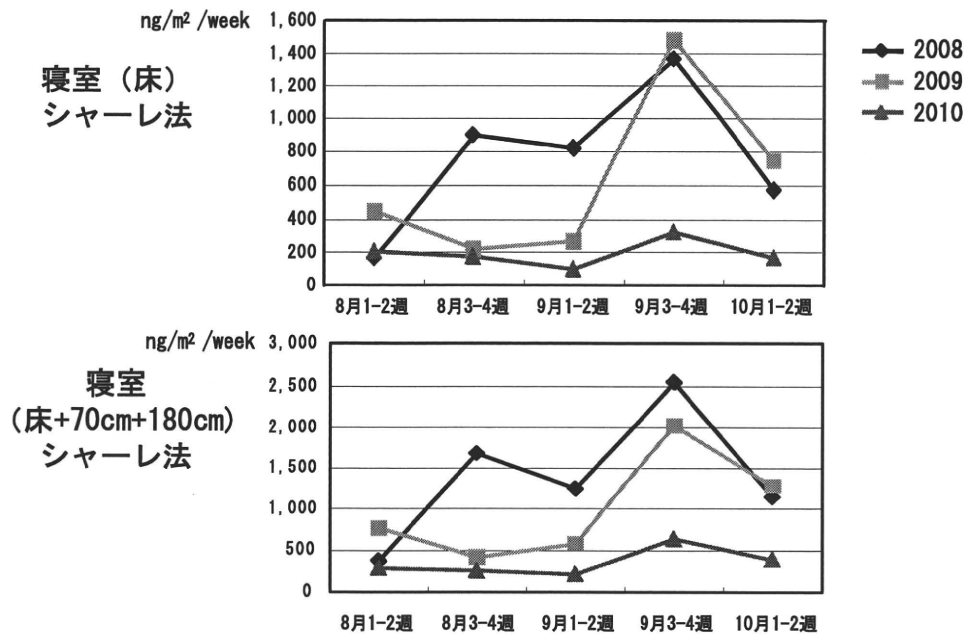


図 1 1 ・環境整備による Der 1 量の経年的変化

2008-2010 年にかけて 1 家庭において経年的に Der 1 量を測定した。2008 年、2009 年は自然経過（掃除週 1 回）で 2010 年 1 月より防ダニシート使用、8 月より掃除機がけの前に床の水拭きを施行した。

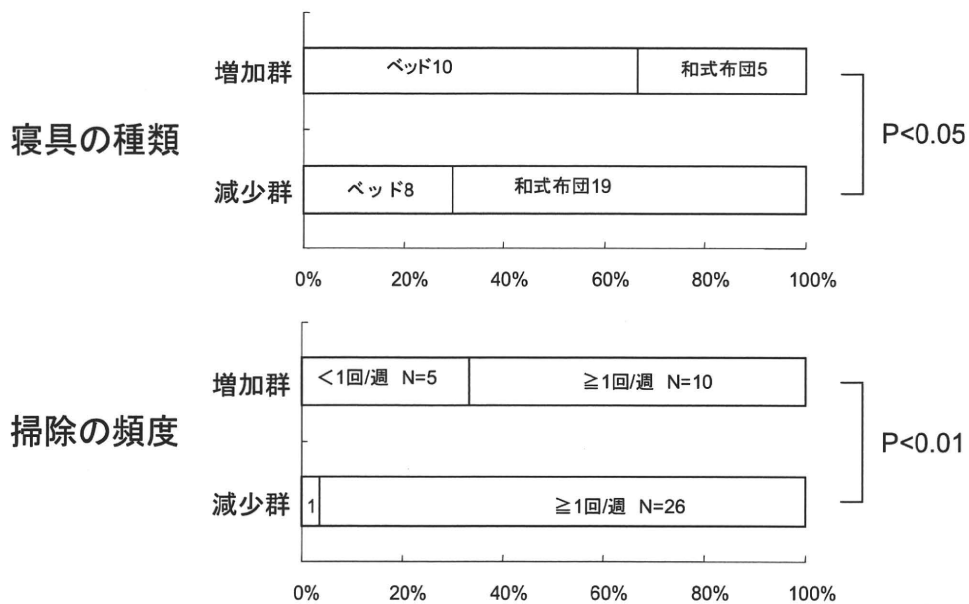


図 1 2 ・寝具 Der 1 量冬季増加群と減少群の比較

冬季増加群においてはベッド使用例、掃除頻度 1 回未満/週が多かった。

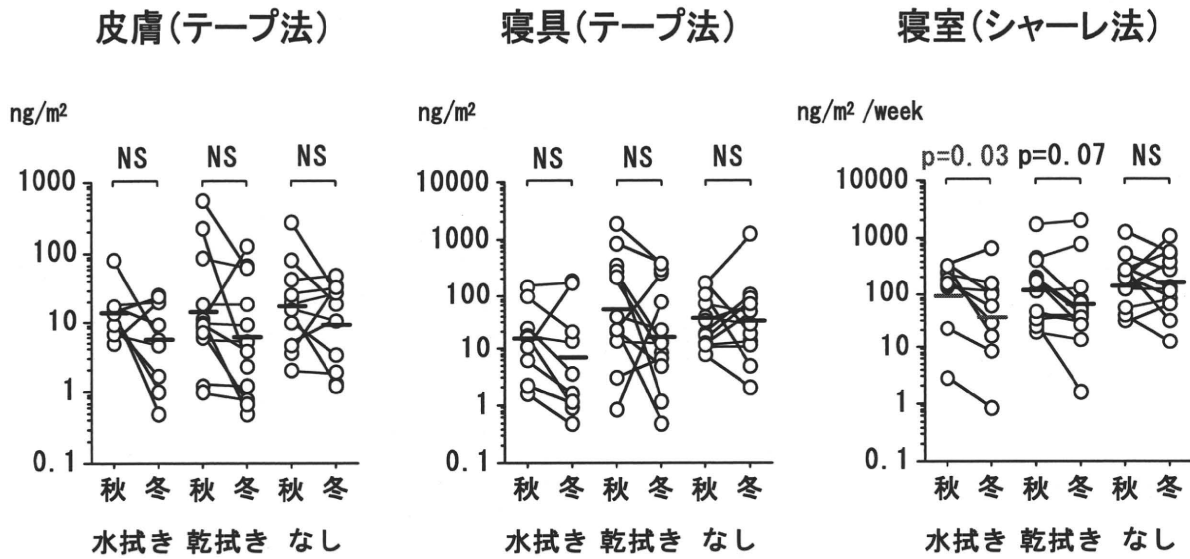


図 13・水拭き、乾拭きの有無による Der 1 量の変化

水拭きにより寝室（中位）の Der 1 量は有意に減少したが、拭き掃除なしでは減少しなかった。

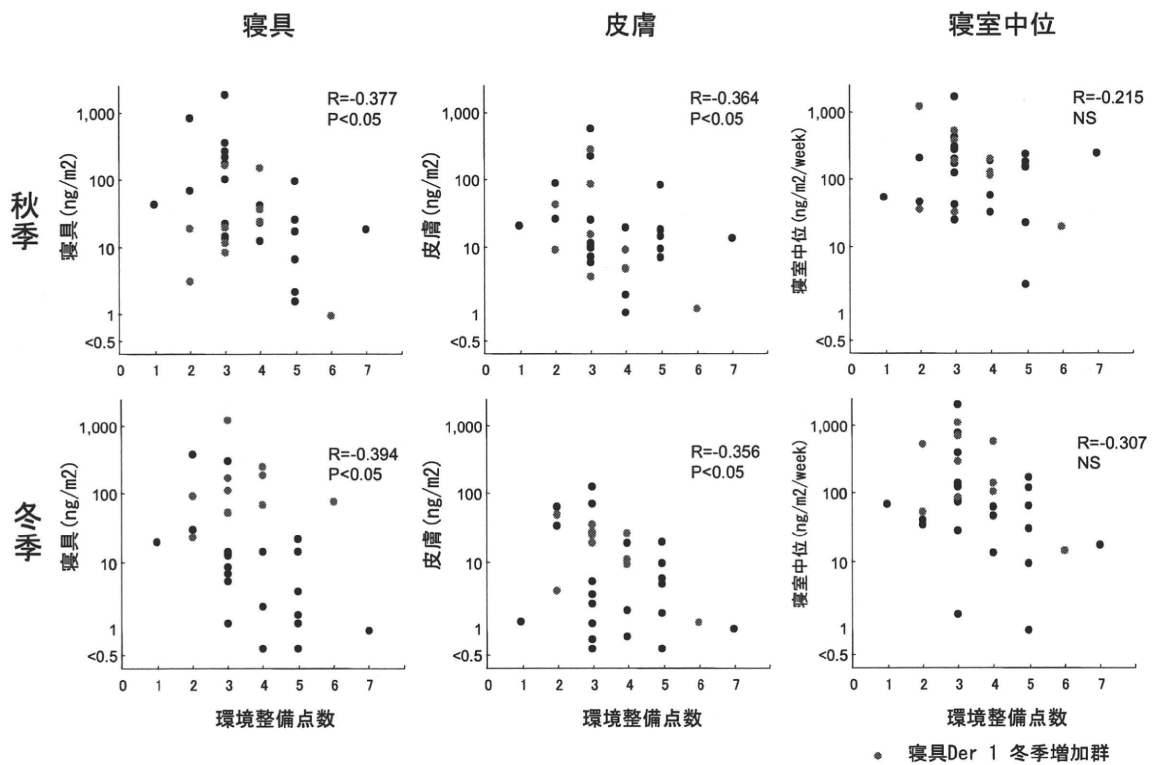


図 14・環境整備点数と各試料中 Der 1 量の関係

## 重症難治性喘息患者に対する抗IgE抗体療法（オマリズマブ）の有効性に関する研究

研究分担者 足立 満 昭和大学呼吸器アレルギー内科 教授  
研究協力者 田中 明彦 昭和大学呼吸器アレルギー内科 助教  
廣瀬 敬 昭和大学呼吸器アレルギー内科 准教授  
横江 琢也 昭和大学呼吸器アレルギー内科 助教

### 研究要旨

ガイドラインで推奨される加療が行われているにもかかわらず日常的に喘息症状を認める重症難治性喘息患者（難治性喘息）に対して、抗喘息薬としては世界初の分子標的薬剤である抗IgE抗体療法（オマリズマブ）の使用が2009年3月より可能となった。しかし、その保険適応範囲が狭いことと薬剤が高価であることから一般臨床においては使用可能な症例が限定されており、日本人の実地臨床における有効性に関するデータは乏しい。また、オマリズマブの有効性を規定する因子に関する本邦における解析は過去にはない。

そこで、我々は2009年3月から2011年1月までにおいて当科にてオマリズマブの使用された27症例を解析し、その有効性と有効性を規定する因子に関する調査を実施した。

### A. 研究目的

吸入ステロイド薬（ICS）の普及により喘息患者のコントロールは著しく改善されたが、現在でも5～10%の喘息患者においてガイドラインで推奨される加療が行われているにもかかわらず日常的に喘息症状を認める重症難治性喘息患者（難治性喘息）が存在する。このように従来の治療に対して難治性を示す喘息患者を対象に、抗喘息薬としては世界初の分子標的治療薬であるヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体オマリズマブ（商品名：ゾレア）（以下、オマリズマブ）が出現した。

オマリズマブは喘息患者に対する抗原負荷試験において、即時型反応（EAR：early asthmatic response）とともに遅発型反応（LAR：late asthmatic response）も抑制する<sup>1,2</sup>。また、Djukanovicらはオマリズマブ投与によって喘息患者の誘発喀痰中及び気

道粘膜下における好酸球、Tリンパ球、Bリンパ球が減少し、そして細胞表面上に発現する高親和性IgE受容体（FcεRI）も減少することを証明した<sup>3</sup>。臨床応用としては、1999年Milgromらが抗IgE抗体療法の中重症から重症の喘息患者に対する有効性を証明したことが先駆けとなった<sup>4</sup>。その後、難治性喘息患者に対する有効性が多施設二重盲検比較試験（INNOVATE試験）<sup>5</sup>によって証明され、本邦においてもOhtaらによって報告された<sup>6</sup>。

オマリズマブの適応は、喘息重症度、通年性アレルギーに対する特異抗体の有無、血清総IgE値、体重などにて規定される。また、薬剤が非常に高価であるため、患者がオマリズマブの適応であっても使用出来ないケースが一般臨床においては多く認められる。加えて、難治性喘息患者はさまざまな合併症など複雑な病態を形成していることが多く、本邦の実地臨床におけるオマリ

ズマブの有効性の評価に関する報告は少ない。

このような背景を踏まえ、我々は実地臨床におけるオマリズマブの有効性を重症難治性喘息患者を対象に実施した。また、上述のようにオマリズマブはその適応範囲と高価な薬価によって使用しやすい薬剤とはいえないのが現状である。したがって、薬剤投与前にその薬効が予測できることが限りなく望ましい。そこで、オマリズマブの有効性を規定する因子に関する調査も併せて実施した。

## B. 研究方法

昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科において、2009年3月から2011年1月までにオマリズマブが使用された20歳以上の成人喘息患者27名（男性2名、女性25名）を調査対象とした（患者背景は表1に記す）。全員が高用量の吸入ステロイド薬と複数の抗喘息薬を使用しており、IgE値が30-700 IU/Lの重症難治性アトピー型喘息であった。登録患者はIgE値と体重から換算された量のオマリズマブが投与され、オマリズマブ開始後16週目に有効性の評価が行われた。客観的指標としては呼吸機能、FeNO（呼気中一酸化窒素）を用い、その他の評価項目はACT（Asthma Control Test）と救急受診回数を用いた。ただし、FeNOは基準値とされる30 ppb以上の患者のみ経時的な評価を行った。有効性の決定は各種検査結果を参考に最終的には患者の意見によって行った。

また、オマリズマブ投与開始後16週における評価にて分けられた有効群と無効群について、オマリズマブ投与前の背景因子とACT、呼吸機能、FeNO、血清総IgE値などに関して比較検討を行い、オマリズマブの有

効性予測因子に関する検討を行った。

なお、有意差検定はMann-Whitney検定もしくは $\chi^2$ 乗検定を用いて行い有意水準は5%以下として評価した。

（倫理面への配慮）

臨床情報に関しては、個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し独自記号を付しており、個人の特定は不能とした。

## C. 研究結果

本研究に登録された全患者の患者背景を表1に示す。症例の中にはアレルギー性肺気管支アスペルギルス症（ABPA）やブリンクマン・インデックス200以上の喫煙者（喫煙歴を含む）は含まれていない。全27症例中女性が25名と多く、性別に偏りが認められた。

全症例数	27
年齢(歳),平均±標準偏差	61.9±16.8
男性比(%),男性/女性	7.0%(2/25)
BMI,平均±標準偏差	22.5±3.9
喘息罹患期間(年),平均±標準偏差	26.7±17.7
ACT,平均±標準偏差	13.4±3.5
呼吸機能	
%FVC,平均±標準偏差	68.3±20.5
%FEV <sub>1</sub> ,平均±標準偏差	56.2±19.5
FeNO(ppb),平均±標準偏差	43.2±30.4

表1. 患者背景

各種評価項目のオマリズマブ投与前と投与後の変化およびその統計学的解析を次に記す。ACTは13.48±3.50から19.37±4.20（図1,  $p<0.001$ ,  $n=27$ ）、%FVCは68.33±20.50から74.01±19.35（図2A, n.s.,  $n=26$ ）、%FEV<sub>1</sub>は56.17±19.55から62.47±20.48（図2B, n.s.,  $n=26$ ）、FeNOは59.25±24.09から37.31±23.39（図3,

p<0.03, n=15)、(オマリズマブ投与前後6か月の平均) 救急受診回数は1.66±1.82から0.78±1.31 (図4, p<0.01, n=12) と変化した。ACT、FeNO、救急受診回数は有意差を持って改善傾向を認めた。しかし一方、呼吸機能(%FVCおよび%FEV<sub>1</sub>)においては16週時点のほうが投与前と比較しそれぞれ高値であったが有意差を得るには至らなかった。

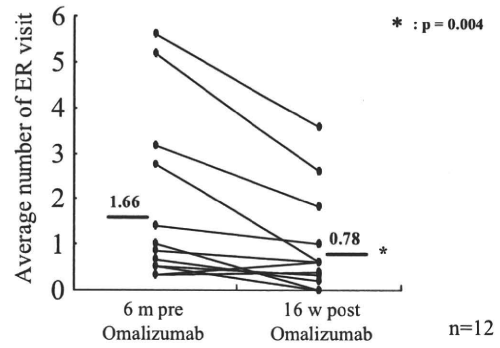


図4. 救急受診回数の経時的変化

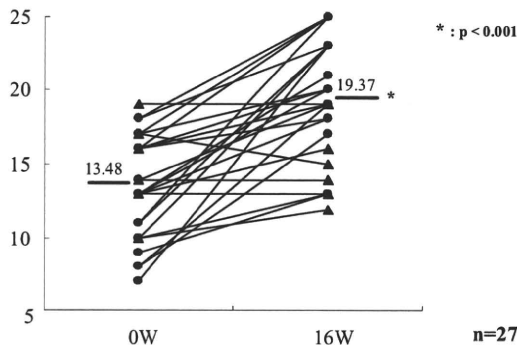


図1. ACTの経時的変化  
●: 有効症例 ▲: 無効症例

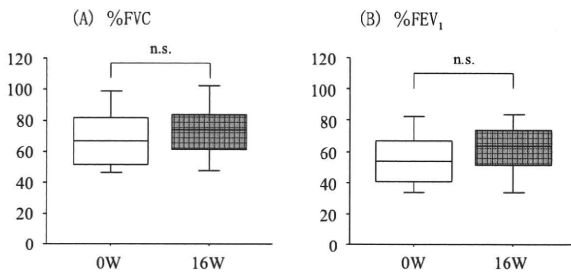


図2. 呼吸機能の経時的変化

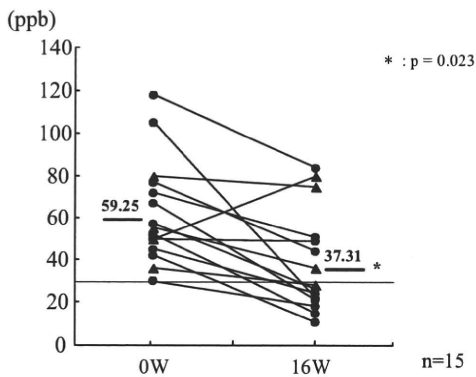


図3. FeNOの経時的変化  
●: 有効症例 ▲: 無効症例

各個人の経時的変化を参考に最終的にオマリズマブが有効と判断されたのが19例(70.3%)、無効と判断されたのが8例(29.7%)であった(有効率70.37%)。

続いてオマリズマブが有効と判断された19症例を有効群、無効と判断された8症例を無効群とし、二群間を比較し有効性を規定する因子について検討を行った。二群のオマリズマブ投与前の患者背景因子を表2に示す。

	有効群 (n=19)	無効群 (n=8)	
年齢(歳), 平均±標準偏差	58.8±17.9	69.0±12.0	n.s.
男性, n (%)	2 (10.5%)	0 (0%)	
BMI, 平均±標準偏差	22.62±3.44	22.22±5.12	n.s.
発症(歳), 平均±標準偏差	34±20.24	37.62±19.2	n.s.
罹病期間(年), 平均±標準偏差	24.84±17.55	31.38±18.63	n.s.
最近3年間の入院歴, n (%)	7 (36.8%)	1 (12.5%)	n.s.
アレルギー性鼻炎の合併, n (%)	10 (52.6%)	5 (62.5%)	n.s.
花粉症の合併, n (%)	11 (57.9%)	6 (75.0%)	n.s.

表2. オマリズマブ有効群と無効群の患者背景

有効群と無効群の平均年齢において約10歳の差を認めた。しかし、症例数が十分でないことと標準偏差が大きかったため有意な差を認めることはなかった。その他の評価項目に関しては、オマリズマブ投与前の血清総IgE値(図5)、ACT(図6)、FeNO値(図7)などにおいて有効群と無効群を比較したが有意な差を認めなかった。

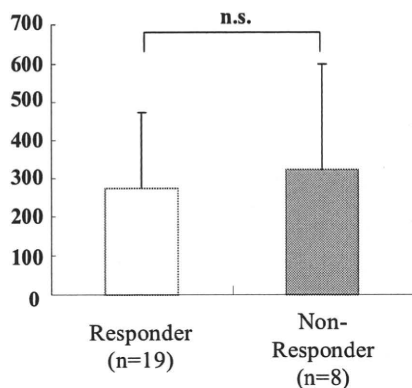


図5. オマリズマブ投与前のIgE値

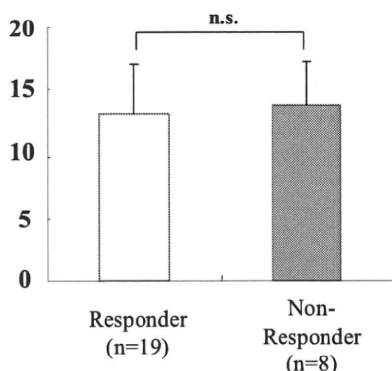


図6. オマリズマブ投与前のACT

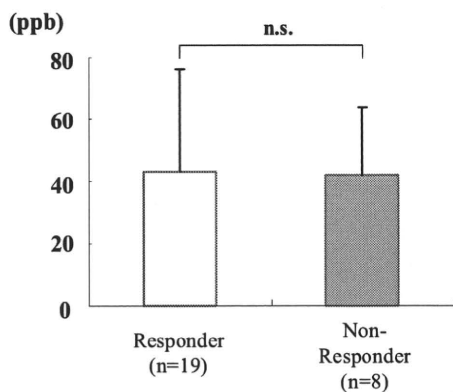


図7. オマリズマブ投与前のFeNO

一方、%FVCと%FEV<sub>1</sub>に関しては有効群の方が無効群と比較し有意に高値であった(図8)。特に、65歳以上の高齢者においてオマリズマブが無効であった5症例の中で4症例が%FVCと%FEV<sub>1</sub>ともに50%以下と呼吸機能の低下を認めた。また、末梢気道閉塞

の指標のひとつとされるV50とV25も%FVCと%FEV<sub>1</sub>と同様に有効群では無効群と比較し有意に高値を示した。

オマリズマブ投与開始から有効性の評価を実施した16週目までの間、注射部位の疼痛や圧痛など局所的副作用以外のオマリズマブの副作用は認められなかった。

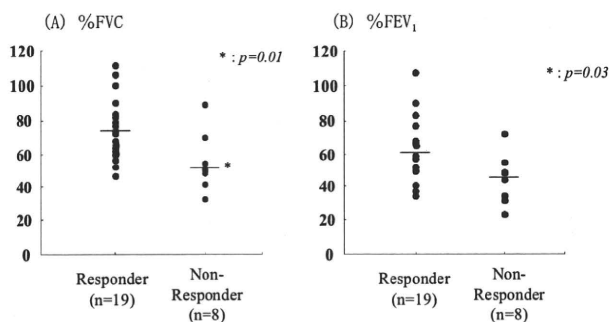


図8. オマリズマブ投与前の呼吸機能

#### D. 考察

今回27症例が登録されたが、その内25名が女性で男女間に偏りが認められた。過去の報告では、性差がオマリズマブの有効性に影響を及ぼすことは報告されていないが、今後症例を重ねることによって男女間に差を認めないことを検証していかなければならない。

高用量のICSとLABA(long acting  $\beta_2$ -agonist)を使用している患者を対象に行われた多施設二重盲検比較試験(INNOVATE試験)においてオマリズマブは喘息増悪回数および発作による救急外来受診回数、呼吸機能、喘息症状点数などを減少させることが報告されている<sup>5</sup>。今回の我々の結果からオマリズマブは日本人の重症難治性喘息患者に対しても実地臨床において有効な薬剤であることが実証された。ただし、本試験にはプラセボコントロールがないことを十分考慮しな

ければならない。実際、自覚症状のACTは有意な差を持って改善傾向を示したが、呼吸機能は有意な差を得るまでには至らなかった。有意な差が得られた救急受診回数に関してもプラセボ効果を考慮すべき評価項目であると考えられる。ただし、ACTにしても救急受診回数にしてもその全てがプラセボ効果とは考えられない。各症例を個別に見ると自覚症状が著効を示している患者に関しては呼吸機能も著明に改善している症例が散見された。実地臨床において重症難治性喘息患者のFeNO値はその重症度に比して低値で、コントロールレベルを反映しないことが時折認められる。よって、高用量のICSを中心とした抗喘息薬にて加療中の喘息患者のFeNO値の意義は完全に解明されたものとはいえない。しかし、FeNO高値の多くは従来どおり気道炎症の残存であると考えられる。今回、オマリズマブはFeNO値を有意に低下させたことより、重症難治性喘息患者の気道炎症を軽減させたと考えられる。特に、重要な点はFeNO値はプラセボ効果を全く受けることがない点であり、オマリズマブの有効性を裏付けている。

オマリズマブがFeNO値を低下させたということは、IgEを介するシグナルによってNOが産生もしくは分解が制御されていることが強く示唆される。今回は詳細な解析はされていないが、興味深いことに、オマリズマブが有効であった症例のほとんどにおいてFeNO値が低下していた（図3）。

オマリズマブは血中の遊離型IgEと結合することによって、IgEを介するアレルギー反応を抑制し効果を発揮する。このIgEを介するアレルギー性炎症は喘息のみではなくアレルギー性鼻炎においてもその病態形成の中心的役割を果たす。過去に、オマリズ

マブはアレルギー性鼻炎患者の鼻炎症状を改善することが証明されており<sup>8</sup>、鼻炎症状の改善が本試験のオマリズマブによる喘息症状の改善に関与している可能性がある。実際、今回登録された患者の中でアレルギー性鼻炎を合併する患者16名にオマリズマブ投与後アンケートをしたところ70%の患者において鼻炎症状が改善したと回答した。

オマリズマブの有効性を規定する因子に関する報告は、過去にはBousquetらによる複数の研究のメタアナリシスのみである<sup>7</sup>。今回得られた結果がBousquetらの報告した結果と異なっていた点は大変興味深い。具体的には、我々の結果では%FVCと%FEV<sub>1</sub>が低下している患者に対してオマリズマブの有効性が低かったが、同報告では%FEV<sub>1</sub>が低い患者に有効性が高いことを指摘している。異なる結果が得られた原因については、患者の平均年齢が影響している可能性が高いと考える。前述のメタ・アナリシスの対象患者は18歳未満の小児喘息患者も含まれており、平均年齢が41.3±14.6歳で、今回登録された患者の平均年齢（61.9±16.8歳）と比較し約20歳若い傾向があった。我々の症例においても、%FEV<sub>1</sub>が低下した若い年齢の重症喘息患者においてはオマリズマブが極めて有効であった症例を含んでいる。つまり、オマリズマブは若い年齢において呼吸機能の低下している喘息患者に対しては有効であるが、高齢で呼吸機能の低下している喘息患者に対しては有効性が低いと考えられる。実際、有意差を得るまでには至らなかったが、我々の症例においても無効群は有効群と比較し約10歳年齢が高かった。

IgEを介する反応はI型アレルギーに分類され、その炎症はアトピー性炎症やアレルギー



ギー性炎症とされる。喘息を抗原特異的IgEによってアトピー型と非アトピー型に分類する際には、小児発症にアトピー型が多いことは承知の事実である。これは高齢者喘息と比較し若年から青年にかけての喘息病態にIgEが強く関与していることが予想される。このようなIgEを介した炎症の特徴は、オマリズマブが年齢の若い喘息患者において有効性が高かったことを裏付けていると考えられる。

以上より高齢で呼吸機能の低下している患者においてはオマリズマブの有効性が低いことが示唆された。これは即ちリモデリングが進行している患者に対してはオマリズマブの有効性が低いことを示唆しているものと我々は考える。

## E. 結論

今回の調査によって、外国における調査と同様に、オマリズマブは約7割の重症難治性喘息患者に対して有効性を示す可能性が示唆された。また、高齢で呼吸機能が低下し気道リモデリングが存在すると考えられる患者においてはその有効性が低い可能性があることも併せて示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohta S, Oda N, Yokoe T, Tanaka A, Yamamoto Y, Watanabe Y, Minoguchi K, Ohnishi T, Hirose T, Nagase H, Ohta K, Adachi M : Effect of Tiotropium Bromide on Airway Inflammation and Remodeling in a Mouse Model of Asthma Clin Exp Allergy. 2010; 40: 1266-75.
- 2) Homma T, Matsukura S, Hirose T, Ohnishi T, Kimura T, Kurokawa M, Ieki K, Odaka M, Suzuki S, Watanabe S, Sato

M, Kawaguchi M, Schleimer RP, Adachi M : Cooperative activation of CCL5 expression by TLR3 and tumor necrosis factor-alpha or interferon-gamma through nuclear factor-kappaB or STAT-1 in airway epithelial cells. Int Arch Allergy Immunol. 2010; 152 Suppl 1: 9-17.

- 3) Matsukura S, Odaka M, Kurokawa M, Kuga H, Homma T, Takeuchi H, Notomi K, Kokubu F, Kawaguchi M, Schleimer RP, Johnson MW, Adachi M : Transforming growth factor-beta stimulates the expression of eotaxin/CC chemokine ligand 11 and its promoter activity through binding site for nuclear factor-kappaB in airway smooth muscle cells. Clin Exp Allergy. 2010; 40: 763-71.
- 4) 足立満, 廣瀬敬 : 【気管支喘息 診断と治療の進歩】 疫学 喘息疫学の動向 喘息死ゼロをめざして. 日本内科学会雑誌98巻12号 Page2992-2998
- 5) 木村輝明, 足立満 : 医学と医療の最前線 難治性喘息に対する分子標的治療. 日本内科学会雑誌98巻12号 Page3154-3159
- 6) 足立満, ホルモテロール臨床試験実施グループ : 日本人成人気管支喘息患者におけるホルモテロール4週間吸入投与時の有効性および安全性の検討 ホルモテロール後期第II相試験. アレルギー・免疫16巻11号 Page1778-1788
- 7) 足立満, Symbicort気管支喘息長期投与試験実施グループ : 日本人成人気管支喘息患者に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤(Turbuhaler製剤)の長期投与時における安全性と有効性の検討. アレルギー・免疫17巻2号 Page266-282
- 8) 蝶名林直彦, 杉山公美弥, 加藤政彦, 木村輝明, 望月博之, 安場広高, 吉原重美, 福田健, 森川昭廣, 足立満 : 救急外来における気管支喘息患者の実態と吸入ステロイド薬処方の影響 多施設コホート観察研究. アレルギー 59巻2号 Page123-136

- 9) 大田健, 足立満: 日本人成人気管支喘息に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤(Turbuhaler製剤)の有効性と安全性の検討 ブデソニド吸入剤(Turbuhaler製剤)とテオフィリン徐放製剤の併用治療を対照とした第III相比較試験結果. アレルギー・免疫17巻4号 Page624-638
- 10) 足立満, 大田健: 成人気管支喘息患者を対象としたブデソニド吸入用懸濁液の有効性と安全性の検討 ブデソニド・ドライパウダー吸入剤(タービュヘイラー製剤)との類似性を確認する多施設共同第III相非盲検試験. アレルギー・免疫17巻11号 Page1876-1890
- 11) 鈴木慎太郎, 松浦崇行, 福田充, 足立満: モモによるアナフィラキシーを発症した一家族例: アレルギーの臨床30巻11号 Page1013-1016
- 12) 田中明彦, 足立満: 喘息・アレルギーの免疫療法と分子標的治療 IgE抗体療法. アレルギーア39号 Page28-30
- 13) 田中明彦, 小田成人, 横江琢也, 山本義孝, 渡部良雄, 山本真弓, 大田進, 美濃口健治, 足立満: トシル酸スプラタストによるアレルギー性炎症制御機構. 呼吸29巻5号 Page541-543
2. 学会発表
- 1) 大田進, 横江琢也, 田中明彦, 山本義孝, 渡部良雄, 山本真弓, 山口正雄, 大田健, 足立満: 間歇的低酸素暴露の気管支喘息に対する影響(動物モデルによる検討). 第50回日本呼吸器学会, 2010.4月, 京都
- 2) 黒川真嗣, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 尾高美保, 渡辺伸, 本間哲也, 佐藤将之, 竹内ひろ子, 足立満: 気管支喘息トピックス アレルギー性気管支喘息におけるIL-33の発現と効果. 第50回日本呼吸器学会, 2010.4月, 京都
- 3) 田中明彦, 松倉聡, 大田進, 足立満: 重症喘息の治療 重症気管支喘息患者に対する抗IgE抗体オマリズマブ(ゾレア)の有効性に関する検討. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010.4月, 京都
- 4) 田中明彦, 横江琢也, 山本義孝, 松倉聡, 大田進, 服部夕子, 津藤沙織里, 鈴木香織, 星澤浩美, 足立満: 気管支喘息患者の吸入流速に影響を与える患者背景因子. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010.4月, 京都
- 5) 足立満: 成人喘息治療ガイドライン2009改定のポイント. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010.4月, 京都
- 6) 松倉聡, 木村輝明, 田中明彦, 山本義孝, 佐藤将之, 大田進, 本間哲也, 尾高美保, 横江琢也, 黒川真嗣, 大西司, 廣瀬敬, 大林浩幸, 足立満: 高齢者喘息に対するサルメテロール/フルチカゾン配合剤(SFC)の効果に関する検討. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010.4月, 京都
- 7) 山本義孝, 黒川真嗣, 本間哲也, 山岡利光, 横江琢也, 田中明彦, 大田進, 森田将, 小川良雄, 足立満: 咳喘息として治療されていた腎細胞癌の一例. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010.4月, 京都
- 8) 田中明彦, 足立満: 重症および治療困難な成人喘息の原因の多様性と対策 アトピー型重症喘息の病態と対策. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京
- 9) 田中明彦, 大田進, 横江琢也, 田崎俊之, 山本義孝, 渡部良雄, 山本真弓, 大田健, 足立満: 睡眠時無呼吸症候群が気管支喘息に与える影響 マウスモデルによる検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京
- 10) 田中明彦, 木村輝明, 黒川真嗣, 松倉聡, 横江琢也, 尾高美保, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 本間哲也, 佐藤将之, 山口宗大, 大脇理子, 大西司, 廣瀬敬, 足立満: 抗IgE抗体療法 オマリズマブの有効性を規定する因子に関する検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京

- 11) 田中明彦, 横江琢也, 松倉聡, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 大脇理子, 服部夕子, 足立満: 吸入再指導から浮かんできた吸入療法の現状とその問題点. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京
- 12) 佐藤将之, 田中明彦, 横江琢也, 木村輝明, 黒川真嗣, 松倉聡, 尾高美保, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 本間哲也, 山口宗大, 大脇理子, 大西司, 廣瀬敬, 足立満: 品川区における吸入ステロイド薬の普及の実態. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京
- 13) 山口宗大, 田中明彦, 横江琢也, 松倉聡, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田進, 大脇理子, 服部夕子, 足立満: 喘息コントロールに影響を与える季候についての検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京
- 14) 黒川真嗣, 松倉聡, 川口未央, 家城光志, 鈴木慎太郎, 渡邊伸, 尾高美保, 本間哲也, 佐藤将之, 山口宗大, 竹内ひろ子, 足立満: サイトカイン・ケモカイン アレルギー性気管支喘息におけるIL-33の発現と効果. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京
- 15) 足立満, 大田健: 成人気管支喘息に対するブデソニド吸入用懸濁液の有効性と安全性の検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京
- 16) 本間哲也, 松倉聡, 黒川真嗣, 家城光志, 尾高美保, 鈴木慎太郎, 渡邊伸, 佐藤将之, 山口宗大, 大田進, 山本義孝, 田中明彦, 横江琢也, 木村輝明, 大西司, 廣瀬敬, 足立満: 呼吸器患者における新型インフルエンザワクチンの安全性及び副反応の検討. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京
- 17) 鈴木慎太郎, 松浦崇行, 福田充, 松倉聡, 黒川真嗣, 足立満: omalizumabの投与により改善を認めたモモアレルギーの1例. 第60回アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11月, 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## I. 参考文献

- 1) Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:1828-34.
- 2) van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy.* 2009; 64:72-80.
- 3) Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 583-93, 2004
- 4) Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 341:1966-73.
- 5) Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60:309-16.

- 6) Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009; 14:1156-65.
- 7) Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005; 60: 302-8.
- 8) Casale TB, Condemi J, LaForce C, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286: 2956-67.