

- 10) 徳山 研一, 荒川 浩一, 乾 宏行, 河野 美幸, 小山 晴美, 佐藤 哲, 重田 誠, 重田 政樹, 高見 暁, 戸所 誠, 中嶋 直樹, 西村 秀子, 萩原 里実, 前田 昇三, 村松 礼子, 水野 隆久, 望月 博之, 森川 昭廣. 群馬県における気管支喘息児および保護者の QOL の実態—2001 年から 2008 年にかけての変遷—. 日本小児アレルギー学会誌 2011; 25(4): 682-691

2. 学会発表

- 1) Akihiro Morikawa. Current status of pediatric asthma management on guideline in Japan. Korea & Japan Joint Asthma Meeting 2011.5. Korea
- 2) 森川昭廣. 重症心身障害児(者)のアレルギー学的検査からみた特徴. 第37回日本重症心身障害学会学術集会 2011.6. 徳島
- 3) 森川昭廣. 小児気管支ぜんそくは治せるか?. 第4回石川県小児科 State of the Meeting 2011.10. 石川
- 4) Morikawa A. Infantile Asthma. 第48回日本小児アレルギー学会・第16回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会. 2011.10. 福岡
- 5) 森川昭廣. 「JPGL2012 について」～ならびに喘息患者に合併する疾患の治療について～. 第3回小児喘息セミナー. 2012.2. 沖縄

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

参考文献

- 1) Inoue R, et al. Time-course study of the levels of urinary leukotriene E4, serum thromboxane B2 and serum eosinophil cationic protein in spontaneous asthma attacks in five children. J Investig Allergol Clin Immunol 1999 ; 9: 361-6
- 2) Severien C, et al. Urinary excretion of leukotriene E4 and eosinophil protein X in children with atopic asthma. Eur Respir J 2000; 16: 588-92
- 3) Misso NL, et al. Urinary leukotriene E4 and 9 alpha, 11 beta-prostaglandin F concentrations in mild, moderate and severe asthma, and in healthy subjects. Clin Exp Allergy 2004; 34: 624-31
- 4) Rabinovitch N. et al. Urine leukotriene E4 levels are associated with decreased pulmonary function in children with persistent airway obstruction. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 635-40
- 5) Ono E, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2009; 39: 72-80
- 6) Taniguchi M et al. Hyperleukotrieneuria in patients with allergic and inflammatory disease. Allergol Int 2008; 57: 313-20.
- 7) Bartoli ML, et al. Beclomethasone dipropionate blunts allergen-induced early increase in urinary LTE4. Eur J Clin Invest. 2010; 40: 566-9

小児気管支喘息の早期診断・早期治療介入の指針と評価、
および個別化治療介入の評価による予後改善を目指した治療戦略の確立

研究分担者 近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

研究協力者 松井永子 岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床准教授

金子英雄 独立行政法人国立病院機構長良医療センター臨床研究部 部長

研究要旨

小児気管支喘息の早期診断・早期治療介入の指針と評価、および個別化治療介入の評価による予後改善を目指した治療戦略の確立として、平成 23 年度では、(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療介入の指針を JPGL2012 にもとづいて見直した。さらに(2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価として、トシル酸スプラタスト (Th2 サイトカイン抑制薬) の効果と遺伝子多型との関連を検討した結果、個別化治療介入の重要性が示唆された。

A. 研究目的

アレルギー疾患での、予後改善を目指した治療戦略の確立として、(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療の指針と評価についてガイドライン最新版 (JPGL2012) にもとづき見直すこと、および(2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価を行う。

と QOL 調査票で評価し、効果を確認し、さらに遺伝子多型との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理審査委員会において承認を得て、十分に個人情報保護などに配慮して行った。

B. 研究方法

(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療介入の指針を JPGL2012 にもとづいて見直した。(2) 小児気管支喘息につき、薬理遺伝学を導入して個別化治療介入の評価を行った。すなわち、対象は気管支喘息患児で、トシル酸スプラタスト (Th2 サイトカイン抑制薬) を単独で 8 週間投与し、気管支喘息症状の改善効果を喘息日誌

C. 研究結果

(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療介入の指針を見直した (表 1、表 2)。(2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価について、①対象症例は 20 例で、遺伝子多型は LTC4S-444 AA/AC+CC はそれぞれ 11 例 / 9 例、IL-13 G2044A (R110Q) GG/GA+AA はそれぞれ 9 例 / 11 例であった。喘息日誌による症状の推

移から、responder と nonresponder に分けて検討した。responder (13 名) では nonresponder (7 名) と比べて LTC4S-444 が野生型の AA が、IL-13 G2044A が野生型の GG がいずれも有意に多くみられた (表 3)。②同上の成績と傾向は、別の対象を用いた検討でも再現性をもって示された。

表 1

厚生労働省科学研究費：大田班 2011 班員 岐阜大学 近藤直実
小児気管支喘息の早期診断、早期治療介入の指針 (2010年12月17日)(2011年11月26日) 小児の気管支喘息の早期診断基準、重症度判定基準に基づいて気管支喘息と診断された場合に早期に以下の方法によって治療(長期管理)を開始する。この場合の重症度は治療の要素も含まれる。
【早期診断、早期治療介入の指針】 基本的には小児気管支喘息治療管理ガイドライン 2012 に準じるが、幾つかの個別のマーカーをも指標とする。
A. 基本的な早期治療介入の指針 (1) ガイドラインに基づく危険因子に対する対策 表 1 に基づく (2) 長期管理の薬物療法 幼児 2-5 歳、年長児 6-15 歳、乳児。

表 2

B. 早期診断の指針と個別マーカー
(1) wheeze のエピソードが 3 回以上ある場合 (RS ウイルス関与あっても、なくても) 抗アレルギー薬を開始する。期間は 1 週間とし、その後定期的に評価する。(EBM 参考) ただし 3 回以上にはこだわらない。
(2) 長期管理でいずれの年齢層でも、間欠型の場合、以下のいずれかのマーカーが 1 つでもある場合は、抗アレルギー薬を積極的に開始し (EBM: アレルギー素因あるいは炎症マーカー優位と判断する) 一定期間 (1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月あるいは 12 ヶ月) で評価する。この評価の時点での改善度、重症度等によって治療継続、軽減、増強、中止を決定する。
【個別マーカー】 (GP で出来るマーカー) ○ アレルギー家族歴あるいは既往歴 ○ 血清 IgE 値が健康児 (各施設による) に比し高値、特異 IgE 抗体 (注 1) が陽性 ○ 末梢血好酸球数が高値 (一度でも) ○ 喀痰内の好酸球数、クレオラ体の証明 (可能な場合)
【遺伝子マーカー】 ○ 喘息アレルギーの 遺伝子マーカー (別記遺伝子検査キットとパネル参照) (注 1) 項目として HD、ダニ、卵、牛乳、大豆、小麦、コメ、ペット、その他

表 3

	Genotype				p value	Genotype combination			
	n	T/T	T/C	C/C		T/T	T/C	C/C	p value
IL12RB1 (c.365T>C)									
Responders	13	4 (30.8%)	6 (46.2%)	3 (23.1%)	0.384	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.589	
Nonresponders	7	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0 (0%)		3 (42.9%)	4 (57.1%)		
IL12 (c.375T>C)									
Responders	13	4 (30.8%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)	0.207	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.919	
Nonresponders	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	0 (0%)		2 (28.6%)	5 (71.4%)		
IL12 (c.16078C>T)									
Responders	13	12 (92.3%)	0 (0%)	1 (7.7%)	0.299	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0.639	
Nonresponders	7	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0 (0%)		6 (85.7%)	1 (14.3%)		
IL4R α (Ile 50 Val)									
Responders	13	4 (30.8%)	8 (61.5%)	1 (7.7%)	0.690	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.589	
Nonresponders	7	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0 (0%)		3 (42.9%)	4 (57.1%)		
LTC4S (Glu 4 Lys)									
Responders	13	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0 (0%)	0.462	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0.452	
Nonresponders	7	7 (100.0%)	0 (0%)	0 (0%)		7 (100.0%)	0 (0%)		
LTC4S (444 A>C)									
Responders	13	10 (76.9%)	3 (23.1%)	0 (0%)	0.007	10 (76.9%)	3 (23.1%)	0.007	
Nonresponders	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0 (0%)		1 (14.3%)	6 (85.7%)		
IL13 (Arg110Gln)									
Responders	13	8 (61.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	0.127	8 (61.5%)	5 (38.5%)	0.043	
Nonresponders	7	1 (14.3%)	5 (71.4%)	1 (14.3%)		1 (14.3%)	6 (85.7%)		

D. 考察

平成 23 年度では、(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療介入の指針を JPGL2012 にもとづいて見直した。さらに (2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価として、Th2 サイトカイン抑制薬の効果と遺伝子多型との関連を検討した結果、個別化治療介入の重要性が示唆された。今後さらに検討を進める。

E. 結論

アレルギー疾患での、予後改善を目指した治療戦略の確立として、(1) 小児気管支喘息における早期診断・早期治療の指針と評価についてガイドライン最新版 (JPGL2012) にもとづき見直すこと、および (2) 小児気管支喘息の個別化治療介入の評価を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N. A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 578-580
- 2) Ozeki M, Fukao T, Kondo N. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1380-1382
- 3) An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K, Kondo N. Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. *Int J Mol Med* 2011; 27: 795-801

2. 学会発表

- 1) 近藤直実. シンポジウム 17 (免疫療法その機序と効果): 免疫療法の基礎的背景. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011. 11. 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

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)
分担研究年度終了報告書

小児気管支喘息の早期診断・治療指針の改定と評価

分担研究者 眞弓 光文 福井大学 理事・副学長

研究協力者 大嶋 勇成 福井大学医学部病態制御医学講座小児科学 教授

研究要旨

JPGL2005 の診断基準あるいは主治医判断で乳児喘息と診断され、5 歳まで追跡可能であった 105 名を解析対象とし、乳児喘息の経過・予後にどのような因子が関与しているかを解析した。その結果、乳児喘息として診断された時点での重症度に関わらず、3~4 歳で寛解状態となる児が増加した。寛解しづらい因子としては、両親の喘息家族歴、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーの既往歴、吸入抗原特異 IgE 陽性、高 IgE 血症、好酸球増多、全身性ステロイドに対する反応性が同定された。現行の乳児喘息の診断基準に基づいて診断される乳児喘息の診療においては、過少治療による弊害あるいは逆に不要な治療の継続による弊害を避けるために、児の喘息の phenotype と児の成長に伴う喘息病態の変化を正しく把握し、それに基づく適切な長期管理が求められる。

A. 研究目的

小児喘息の早期診断・早期治療を行うためには、小児喘息患者の多くが最初に呼吸器症状を呈する乳児期において喘息の診断を適切に行うことが重要となる。一方、発症早期の喘息患者の全てが喘息専門医を受診するわけではなく、その大部分は一般小児科医を受診することになる。そのため、小児気管支喘息の早期診断のためには、一般小児科医にとっても有用な乳児喘息の診断基準とその治療法を確立することが重要となる。

本研究では 2008 年に改定された日本小児アレルギー学会の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL2008) での早期診断・治療指針が、小児一般診療の場で妥当かつ有用であるかを検証し、一般小児

科診療現場における気管支喘息の適切な早期診断・治療の普及を図る。

B. 研究方法

「小児気管支喘息の早期診断・治療指針の作成と評価に関する研究」(大田班)において JPGL2005 の診断基準あるいは主治医判断により乳児喘息と診断された児を登録し、その診断根拠と診断時点およびそれ以降の治療内容を追跡調査するため構築したデータベースを用いた。

具体的には、一般小児科診療の現場で JPGL の乳児喘息の診断基準あるいは主治医判断により乳児喘息と診断された 2 歳未満の患者のうち 5 歳まで追跡調査が可能であり、他疾患と診断された者を除き、小児喘息と診断あるいは乳児喘息が寛解

したと判定された 105 名を解析対象とした。乳児喘息としてのデータベースに登録された時点での重症度、長期管理内容、登録時点での乳児喘息の診断参考所見の有無、全身性ステロイド剤への反応性、細気管支炎の既往などが乳児喘息の経過・予後にどのように関係しているかを解析した。

(倫理面への配慮)

調査登録は福井大学および研究協力施設の IRB や倫理委員会承認を得た上で、研究目的・方法を患者保護者に説明し、文書にて同意を得た。個人情報の保護には十分留意して実施した。

C. 研究結果

2008 年 6 月末までに 166 名（男児 118 名、女児 48 名）の乳児喘息患者の登録を行い、2011 年 10 月末までに 115 名（男児 81 名、女児 34 名）（初回登録患者の 69%）の経過追跡調査を行うことができた。追跡調査が可能であった患者群と追跡調査から脱落した患者群との間には登録時点での乳児喘息重症度や男女比には有意な差を認めなかった。

追跡調査が可能であった 115 名中 5 歳時点でも喘息と診断された児は 54 名 (47.0%) で、追跡調査時で乳児喘息が寛解と判定された児は 51 名 (44.3%)、最終的に乳児喘息ではなく他疾患であったと判断されたもの 10 名 (8.7% (気管支炎 6 名、喘息性気管支炎 4 名)) だった。登録時点

での乳児喘息の重症度によって寛解に至った時期が異なることはなく、間歇型、持続型ともに 3~4 歳で寛解状態となる児が増加した。3 歳時点での治療を加味した真の重症度ごとに予後と比較すると間歇型では持続型に比較して寛解となる割合が高いものの、持続型同志では軽症であっても寛解率が高いとは限らなかった。

喘息が寛解せずに持続しやすい因子として、両親の喘息家族歴ある、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーの既往歴ある、吸入抗原特異 IgE 陽性、高 IgE 血症、好酸球増多が有意であった。また、感染時以外での喘鳴エピソードを有するものでは無いものに比べれば寛解時期が遅れる傾向を認めたが、統計的には有意ではなかった。

発作治療薬への反応性と喘息寛解時期との関係では、発作時に全身性ステロイドによる治療を要し反応性を認めた群 (61 名) では、認めなかった群 (44 名) より有意に寛解率が低かった。一方、発作時に β_2 刺激薬吸入に反応が乏しいと判断された患者群 (15 名) は、反応が良好であった群 (90 名) に比べ、3 歳以降、寛解率が急激に上昇していた。また、細気管支炎の既往を持つものは、持たないものよりもより早期に寛解となる傾向を認めた。

乳児喘息としての診断時点と 3 歳時点での、超管理薬の使用内容と寛解時期との関係性に関しては、長期管理なし、ロイコトリエン拮抗薬単独、吸入ステロイド薬単独、ロイコトリエン拮抗薬と吸入ステロイド薬併用の各群の間には寛解時期に有意

の差を認めなかった。

D. 考察

JPGL2005 の乳児喘息の診断基準では、「気道感染の有無にかかわらず明らかな呼気性喘鳴を 3 エピソード以上繰り返した場合に乳児喘息と診断する」となっていたが、JPGL2008 の診断基準では、治療介入の遅れが回避されるため、「ただし、繰り返す呼気性喘鳴を 3 エピソードが乳児喘息の治療の開始に必須ということではない。」と、喘鳴のエピソードの回数の縛りが外されている。今回の解析には、JPGL2005 の診断基準を満たす患者以外に、主治医判断により乳児喘息と診断された児も含めることで、JPGL2008 の乳児喘息診断基準に基づき診断した乳児喘息患者を解析対象としたものと考えることが出来る。

JPGL2008 の乳児喘息診断基準では、早期治療介入の観点から乳児喘息を広くとらえ診断するため、Martinez らによる一過性喘鳴群、非アトピー性喘鳴群、アトピー性喘息・喘鳴群といった多様な病型が全て含まれることになる。そのため JPGL2008 で乳児喘息と診断され、3～4 歳ころから寛解に至る患者群には、一過性喘鳴群に相当するものがかなり含まれていたものと考えられる。乳児喘息が 5 歳までに寛解するかしないかは、乳児喘息の診断時点での重症度と関連しなかったことから、乳児期の喘鳴症状の重症度のみから小児喘息への移行を予測することは困難と考えられた。

前年度の研究で細気管支炎の既往は乳児期の大発作反復危険因子として同定されたが、今回の検討からは乳児期を過ぎると急速に寛解に至ることが多い特殊な一群を形成すると考えられた。大発作様症状を反復することより、喘息として長期管理を行った場合には、長期管理薬による過剰な治療が行われる危険があると考えられる。また、発作時に β 2 刺激薬吸入に反応が乏しいと判断された患者群も乳児期以降寛解に至りやすいことは、気道可逆性があまりなく構造的に気道が狭いことで喘鳴を呈するような

乳児喘息が寛解に至らず持続する、すなわち小児喘息へ移行する要因としては、家族歴や本人のアレルギー素因、全身性ステロイドに対する反応性など、アトピー型の phenotype を反映する因子が重要であると考えられた。アトピー素因のない乳児喘息患者において小児喘息への移行を規定するアトピー素因以外の因子を同定していくことが早期介入治療を考える上で重要と考えられた。

今回の検討では、長期管理薬の使用状況と乳児喘息の寛解については有意の関係を認めることができず、JPGL2008 で提唱されている長期管理法が妥当であるか否かは検証することができなかった。

E. 結論

現行の乳児喘息の診断基準に基づいて診断される乳児喘息の約半数は幼児期に寛解が見込まれる一方、残りの半数は学童

期まで喘息を持ち越すため、その診療においては、過少治療による弊害あるいは逆に不要な治療の継続による弊害を避けるために、児の喘息の phenotype と児の成長に伴う喘息病態の変化を正しく把握し、それに基づく適切な長期管理が求められる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawakita A, Shirasaki H, Yasutomi M, Tokuriki S, Mayumi M, Naiki H, Ohshima Y. Immunotherapy with oligomannose-coated liposomes ameliorates allergic symptoms in a murine food allergy model. Allergy 2012; 67: 371-379 (2012)

2. 学会発表

1) Ohshima Y, Yasutomi M, Hayashi H, Kawakita K, Naiki N, Mayumi M. Immunotherapy with oligomannose-coated liposomes ameliorates allergic symptoms in a murine food allergy model The 16th Asian Pacific Association of Pediatric Allergy Respiriology and Immunology. Mini Symposium3: New Insights into Allergic Diseases 2011.10. Fukuoka

2) 林仁幸子, 河北亜希子, 岡崎新太郎, 徳力周子, 安富素子, 眞弓光文, 大嶋勇成. IL-33 の線維細胞に及ぼす影響. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011. 11. 東京

3) 安富素子, 白崎仁幸子, 河北亜希子, 眞弓光文, 大嶋勇成. 福井県における学校生活管理指導表 (アレルギー疾患用) の使用状況と問題点. 北陸小児喘息治療研究会学術講演会 2011. 06. 金沢

4) 安富素子, 河北亜紀子, 白崎仁幸子, 大嶋勇成, 眞弓光文, 住本真一, 福井徹哉, 清益巧浩, 桶垣泰伸, 南部光彦, 谷口義. JPGL の乳児喘息診断・治療基準の妥当性と問題点の検証 (第 4 報): 大発作反復要因の解析. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011. 05. 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

なし

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予防・治療研究事業）
分担研究年度終了報告書

「アレルギー性鼻炎の発症の検討からの治療戦略」に関する研究

研究分担者 岡本美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授
研究協力者 米倉修二 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教

研究要旨

アレルギー性鼻炎の長期予後を調べることを目的に、1995年以前に千葉大学医学部附属病院に検査、治療を受けた症例を対象に再受診を依頼した。109例のアレルギー性鼻炎の最低15年、平均20年を超える自然経過に関する検討では、小児ではほとんどが改善無く成人へ移行し、成人でもスギ花粉症は容易に寛解しないことが示された。抗原特異的免疫療法の効果は長期にわたり続くと考えられた。

A. 研究目的

小児ならびに成人におけるアレルギー性鼻炎の発症・寛解に及ぼす因子について長期の疫学調査から明らかにして、治療戦略を検討することを目的に行った。

それぞれの検討は、ヘルシンキ宣言を遵守し、千葉大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

B. 研究方法

1995年以前に千葉大学医学部附属病院にアレルギー性鼻炎で検査、治療を受けた症例を対象に再受診を依頼し、長期予後について検討した。2005年にも同様の検討を行ったことがあるが、同じ症例を対象に2011年にも同様の方法で再度調査を行った。2005年と2011年はスギ花粉の大量飛散年として共通しており、比較検討が可能であった。再受診時には、問診、鼻内所見、抗原特異的IgE抗体価、皮内テストを行い、初診時のカルテ記載と詳細な比較をした。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

2011年には2005年に受診した177例のうち、109例が再受診した。内訳は初診時16歳以下の小児であった症例は26例、初診時17歳以上の成人であった症例は83例であった。これらの対象は2011年の再来時には、当初の治療から最低15年、平均20年を超えていた。小児通年性アレルギー性鼻炎24例の検討では、症状の改善以上が免疫療法群69%（2005年62%）、薬物療法群45%（2005年27%）であった。成人通年性アレルギー性鼻炎28例の検討では、改善以上が免疫療法群83%（2005年75%）、薬物療法群69%（2005年50%）であった。一方、小児スギ花粉症9例の検討では、改善以上が免疫療法60%（2005年60%）、薬物療法25%（2005年25%）

で変化を認めなかった。成人スギ花粉症71例の検討では、改善以上が免疫療法81%（2005年71%）、薬物療法55%（2005年43%）であった。小児、成人ともに感作が陰性化したのは3例のみで、これらの症例では症状は無症状あるいはごく軽症となっていた。逆に症状の寛解例は小児通年性アレルギー性鼻炎で1例、成人通年性アレルギー性鼻炎で9例、成人花粉症で3例であったが、感作が陰性化していた症例は1例のみであった。

D. 考察

109例のARの最低15年、平均20年を超える自然経過に関する検討では、通年性アレルギー性鼻炎に関して、小児期ではほとんどが改善無く成人へ移行するが、青壮年期以降では自然改善あるいは自然寛解も認められた。スギ花粉症に関して、やはり小児期ではほとんど改善無く成人へ移行し、青壮年期でもほとんど改善が無いことが示唆された。改善が認められるのは多くが中高年期以降であったが、自然寛解症例は限られていた。また症状の寛解には必ずしも感作の陰性化は伴わないと考えられた。

E. 結論

アレルギー性鼻炎は一旦発症した後は、小児においてはほとんど自然改善く成人へ移行する。成人でもスギ花粉症は容易に寛解しないことが示された。抗原特異的免疫療法は、このような自然経過を変えることのできる治療法であり、その効果は長期に渡り持続することが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 米倉修二、他. アレルギー性鼻炎の長期予後に関する検討. 第30回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2012. 1. 滋賀

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

アトピー素因の強い乳児からの喘息の発症予防に関する研究

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究協力者 佐藤 さくら 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨

【目的】食物アレルギー(FA)患者から気管支喘息(BA)を発症する危険因子を明らかにするとともに進展予防法の確立を目的に前方視的に検討を行っている。

【方法】2006年10月から2010年7月に1歳未満のFA児でBA未発症な患者を対象に、1)アレルギー病歴・検査所見および遺伝子多型、2)定期的な自宅のダニ、動物抗原量の測定、3)上気道感染症の罹患回数とウイルス(Rhino virus (RV)、RSV)感染の検査を行っている。

【結果】登録患者97名のうち28名が追跡中止となり現在69名を追跡中である。初診時の平均年齢は6.0カ月で、現在の平均年齢は4.9歳である。現在までにBA発症は23名、喘鳴を認めた症例は9名であった。FAの臨床経過を比較すると、BA発症例では食物経口負荷試験の陽性率が高く、FAは遷延し、末梢血好酸球数・総IgE値は高値を持続していた。室内塵のダニ抗原量は、BA発症例と喘鳴(-)例で比較するとDer1量11.9($\mu\text{g/g dust}$)に対して7.8で、その結果BA発症例では非発症例に比べて早期にダニ抗原に感作されていた。呼吸器ウイルス検査ではRV陽性率46.3%、RSV陽性率2.0%でRVの感染を多く認め、BA発症例ではRSVは全て陰性であった。

A. 研究目的

食物アレルギー(FA)の関与する乳児アトピー性皮膚炎(AD)患者からの気管支喘息(BA)発症の危険因子を明らかにし、予防法を確立するための前方視的検討を行っている。

罹患回数とウイルス(Rhino virus RV)、RSV)感染の検査を行う。研究協力の同意状況により、I群は1)、2)、3)について、II群は1)、2)について経年的にデータを集積する。遺伝子多型の解析も行う予定である(平成24年度)。

B. 方法

2006年10月から2010年7月に1歳未満で当科を受診したFA/AD児で、BA未発症な患者を対象にし、1)アレルギー病歴の記録(食物除去状況、アトピー性皮膚炎重症度、血液検査結果)、2)定期的な自宅のダニ、動物抗原量の測定、3)上気道感染症の

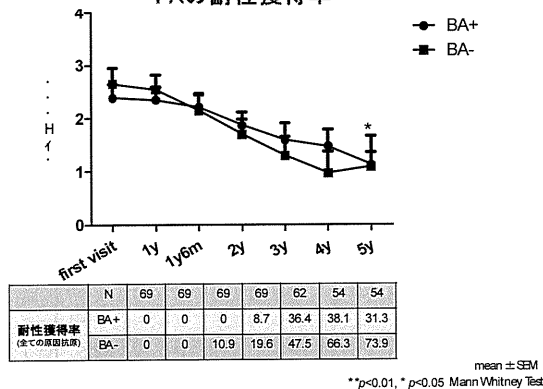
C. 結果

登録患者数は計97名のうち28名は追跡中止となり計69名(男:49名、女:20、I群:41名、II群:28名)を追跡中である。初診時の平均月齢は6.0カ月、平均好酸球数は $1267.4/\mu\text{l}$ 、平均血清総IgE値は 277.9IU/L 、FAの原因食物は鶏卵、乳製品、

小麦の順に多く、平均原因食物数は1.9品目、原因食物数が2品目以上は48名(69.6%)であった。現在の平均年齢は4.9歳で、現在までにBA発症は23名(喘息発症率=33.3%)、喘鳴を認めた症例は9名、BA発症の平均年齢は2.8歳であった。

FAの臨床経過は、初診時から5歳までの経時的な変化をみると、平均原因食物数はBA発症例では2.3品目(以下同様)から1.1に、BA未発症例では2.5から1.1へと減少しFAの耐性化が認められた(図1)。年齢ご

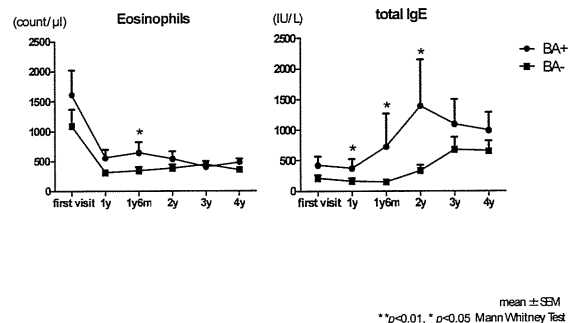
図1 FAの臨床経過とBA発症の有無 - FAの耐性獲得率 -



との耐性獲得率(%)はBA発症例では5歳が31.3に対し、BA未発症例では73.9とBA発症例ではFAが遷延していた。年齢毎の食物経口負荷試験(OFC)の施行率(%)はBA発症例と未発症例で差はなかったが、初回のOFC陽性率(%)は鶏卵(BA発症例25.0 vs. 未発症例3.7)、乳製品(60.0 vs. 21.1)、小麦(66.7 vs. 36.4)であった。平均末梢血好酸球数(/μl)に関してBA発症例では1612(初診時)、645(1歳半時)、482(4歳時)、BA未発症例では1086、341、

359とBA発症例では初期の好酸球は高値であり、総IgE値の高値も持続していた(図2)。ダニ抗

図2 FAの臨床経過とBA発症の有無 - 血液検査結果 -



原への感作は4歳までに52/63名(75.3%)が感作され、ダニ抗原特異的IgE値(Ua/ml)は、BA発症例では0.39(初診時)、19.7(1歳半時)、59.4(4歳時)、BA未発症例では1.2、6.4、40.3とBA発症例で1歳半時にダニ抗原に強く感作が成立していた(図3)。1歳未満で測定したダニ抗原量は、室内塵ではBA発症例でDer 1: 11.9 μg/g dust(以下同様)、BA未発症例では7.8でBA発症例ではダニ抗原暴露量が高値であった(図4)。一方、ADの臨床経過では、ステロイド軟膏の常用率(%)は初診時にはBA発症例と未発症例ともに約80%であったが、1歳ではBA発症例が15.8、未発症例が8.9であった。上気道感染症時のウイルス検査については、追跡中のI群41名(BA発症14名、未発症27名)の平均観察期間34.5ヶ月の間、感冒症状による受診は39名、呼吸器ウイルス検査は335件施行し、RSVは陽性:7件(2.1%)、陰性:324件、不明:4件で、RVは陽性:155件

(46.3%)、陰性：146件、検査中：34件であった。BA発症例では、BA発症までの平均観察期間22.6ヶ月に呼吸器ウイルス検査を106件(14名)施行し、RSVはすべて陰性であった。

図3 ダニ抗原特異的IgE値の経時的変化

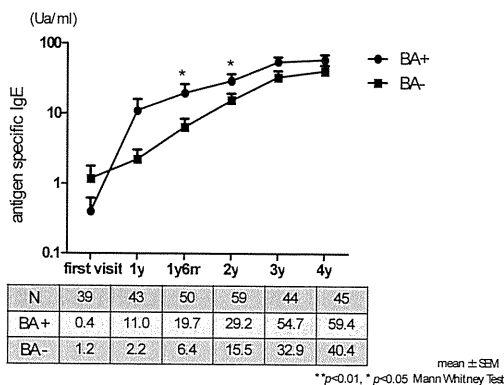
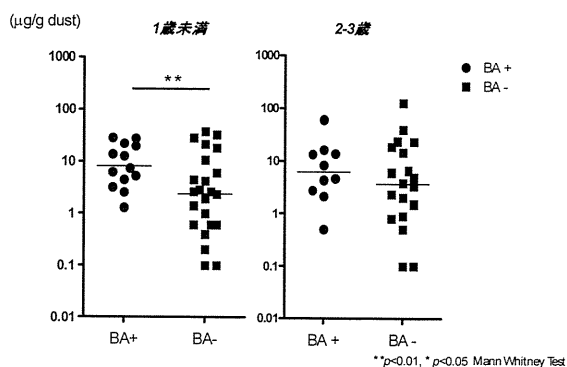


図4 BA発症とダニ抗原の曝露 - 室内塵 -



D. 考察、E. 結論

FA/AD患者では約3割がBAを発症していた。BA発症例での初期の末梢血好酸球数・総IgE値の高値、ダニ抗原への早期の感作の成立は乳児期早期のダニ抗原への高曝露とADのコントロール状態と、FAの遷延はOFCの高い陽性率と関連していた。ゆえにアトピー素因の強い乳児では乳児

期早期からの環境整備に加え、良好なADコントロールの維持と早期のFA耐性化が喘息発症予防につながる可能性が示唆された。これらの結果に加え、遺伝的素因(SNPs)の関与について解析する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. Clinical Utility of IgE Antibodies to ω -5 Gliadin in the Diagnosis of Wheat Allergy: A Pediatric Multicenter Challenge Study, *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 71-76
- 2) Ebisawa M. Chapter 9 Food-induced Anaphylaxis and Food Associated Exercise-induced Anaphylaxis: Food Allergy: Expert Consult Basic (editorial supervisor: Drs. John M. James, Wesley Burks, and Philippe Eigenmann) 2011; 113-127. Elsevier
- 3) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan, *Allergy* 2011; 66(10):1287-95
- 4) Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology, *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(5): 454-61
- 5) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Ogata M, Komata T, Imai T, Tomikawa M,

- Ebisawa M. Utility of the peripheral blood basophil histamine release test in the diagnosis of hen's egg, cow's milk, and wheat allergy in children, *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 (S1): 96-103
- 6) Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N. Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for food allergy, *Allergol Int.* 2011; 60(2): 221-36
- 7) Ito K, Sjölander S, Sato S, Movérare R, Tanaka A, Söderström L, Borres M, Poorafshar M, Ebisawa M. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children, *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(3): 673-5
- 8) Sackesen C, Assa'ad A, Baena-Cagnani C, Ebisawa M, Fiocchi A, Heine RG, Von Berg A, Kalayci O. Cow's milk allergy as a global challenge, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(3): 243-8
- 9) Akiyama H, Imai T, Ebisawa M. Japan food allergen labeling regulation-history and evaluation, *Adv Food Nutr Res* 2011; 62: 139-71
2. 学会発表
- 1) Motohiro Ebisawa. Allergen Component and Cross Reactivity. XXII World Allergy Congress 2011.12. Mexico
- 2) Motohiro Ebisawa, Hugh Sampson. Diagnostic and Therapeutic Approach to Multiple Food Allergic Children. XXII World Allergy Congress 2011.12. Mexico
- 3) Motohiro Ebisawa, Linda Cox. Skin Test or In-Vitro Test for Food Allergy? XXII World Allergy Congress 2011.12. Mexico
- 4) Motohiro Ebisawa. Food allergy in children. A FINAL PROGRAM OF APAPARI'S WORKSHOP IN HANOI-VIETNAM 2011.5. Vietnam
- 5) Motohiro Ebisawa. Approach to urticaria in children. A FINAL PROGRAM OF APAPARI'S WORKSHOP IN HANOI-VIETNAM 2011.5. Vietnam
- 6) Motohiro Ebisawa. Anaphylaxis and anaphylactic shock. A FINAL PROGRAM OF APAPARI'S WORKSHOP IN HANOI-VIETNAM 2011.5. Vietnam
- 7) 海老澤元宏. 食物アレルギーにおける免疫療法の取り組み, 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011.11. 品川
- 8) 海老澤元宏. 食物アレルギーの診断の進歩, 第114回日本小児科学会学術集会. 2011.8. 東京
- 9) 海老澤元宏. 食物アレルギーと気管支喘息. 第28回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会. 2011.6. 横浜
- 10) 海老澤元宏, 西間三馨, 秋山一男. アナフィラキシーへの対策. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2011.5. 幕張
- 11) 海老澤元宏. 食物アレルギー・アナフィラキシー. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2011.5. 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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

即時型アレルギー反応を呈する薬物アレルギーの発症機序

: IgE 非依存性発症メカニズムの追究

研究分担者 山口正雄 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 教授

研究要旨

薬物アレルギーの発症機序を明らかにする検査法を確立する事は、原因薬の特定に直結し、自己管理および生活指導の改善に結びつくものである。薬物アレルギーの中でも生命に関わりうる重篤な症状を急速に引き起こすアナフィラキシー反応は臨床的に重要であるが、特に小分子を原因とする場合に発症機序を明らかにする事は容易でない。我々は前年度までにアナフィラキシー症例を対象に、抗 IgE 抗体 omalizumab を用いて患者血清中の IgE を中和して IgE 関与を証明する実験系を作成したが、今回は IgE を介さないアナフィラキシー様反応に関与すると考えられる小分子薬物を対象に、機序の解析を試みた。

A. 研究目的

薬物アレルギーの発症機序や適切な検査法を確立する事は、原因薬の特定に直結し、自己管理および生活指導の改善に結びつくものである。薬物アレルギーの中でも特に生命に関わりうる重篤な症状を急速に引き起こすアナフィラキシー反応は臨床的に重要であるが、反応に関与する IgE の存在を証明する事は容易でない。臨床検査のうち、即時型皮膚反応は必ずしも IgE の存在を示すとは限らず、特異的 IgE 証明法である Prausnitz-Küstner 反応は患者血清を健常人に注射する点で現在は施行困難である。RAST 或いは IgE ELISA は樹立できれば有用だが感度は高くなく、殆どの小分子薬物に関し固相化が障壁となり樹立は難しい。

我々は今までに薬物アレルギー検査法

の一つとして好塩基球活性化を用いてきた。結果の信頼性が高く ELISA 系に比べ鋭敏な特長を有するが、IgE が活性化に関与することを証明するものではなく、前年度までに我々は omalizumab を用いた IgE 証明系を構築した。

今回、発症機序に IgE への直接作用を介さないアナフィラキシー（様）反応のメカニズム解明のため、新たな発症機序解析を試みた。

B. 研究方法

アナフィラキシー（様）反応を直接或は補助的に、IgE 非依存性に発症させる薬物の例であるアスピリンを用いて、好塩基球の種々の機能に対する影響を解析した。また、IgE 関与が証明できず、IgE 非依存性機序と考えられている薬物に関して、好

塩基球を純化して活性化マーカーCD203c誘導を in vitro で解析した。

G. 結果

細胞としてはアレルギー疾患を持たない健常人あるいは患者の末梢血好塩基球を用い、活性化の指標として脱顆粒とCD203cを解析した。

アスピリンは健常人好塩基球に対して直接の脱顆粒や priming を起こさないが(図1)、低濃度のIgE依存性刺激処理によって誘導される脱感作に対して減弱効果が見られた(図2)。すなわち、低濃度の刺激処理を行った後も、抗原刺激反応が残存する結果であった。この作用はCa依存性であった。

図1 アスピリンは好塩基球活性化には影響しない

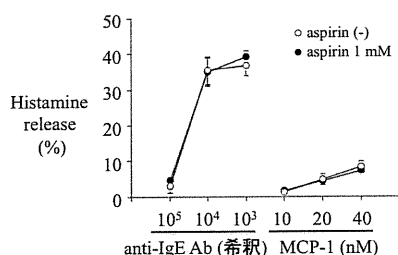
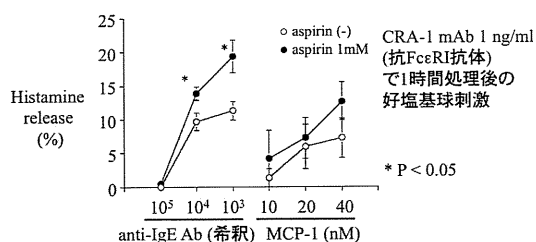


図2 アスピリンによる好塩基球脱感作の減弱



IgE 関与が証明されないアナフィラキ

シー様反応の原因薬剤と患者血清を用いて、健常人好塩基球活性化を in vitro で解析した。患者血清で感作された好塩基球、または、好塩基球を純化して患者血清存在下で原因薬物(食品添加物、およびキノロン系抗菌薬)と混合して、脱顆粒および表面マーカーCD203c発現を調べたが、薬物による有意な誘導を認めなかった。

D. 考察

IgE非依存性にアナフィラキシー反応を引き起こしうる薬物が、種々の好塩基球機能に及ぼす影響を解析し、直接の活性化惹起以外の細胞機能変化を介する可能性が示された。また、近年過敏反応の検査として有用性が知られつつある好塩基球活性化マーカー解析を、患者全血ではなく血清サンプルで樹立することは困難と考えられた。

今後、これらの検査が種々の薬物性アナフィラキシー症例に対する検査法として汎用されていくには検査の簡便化が望ましい。今後の課題としては、好塩基球の脱感作を特異的に示す表面マーカーを見出すことができれば、その制御解析は実験系をかなり簡略にできるものと考えられる。

E. 結論

患者に対して抗原を投与することなく、血液あるいは血清だけを用いる in vitro 検査で発症機序を証明できれば、アナフィラキシー(様)反応の臨床検査として有用と考えられる。今回、アスピリンが好塩基

球機能に及ぼす新規の影響(脱感作の減弱)を見出した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Suzukawa M, Nagase H, Ogahara I, Han K, Tashimo H, Shibui A, Koketsu R, Nakae S, Yamaguchi M, Ohta K. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation and cytokine synthesis of human basophils. *J Immunol* 2011; 186(9): 5254-5260

2) Han K, Suzukawa M, Yamaguchi M, Sugimoto N, Nakase Y, Toda T, Nagase H, Ohta K. The in vitro effects of advanced glycation end products on basophil functions. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(S1): 64-70

3) Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Takahashi K, Nishimuta T, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for adult asthma. *Allergol Int* 2011; 60(2): 115-145

4) Sano Y, Yamada H, Ogawa C, Yamaguchi M. Some asthmatics show elevation of the peripheral venous oxygen pressure (PvO₂). *Allergol Int* 2011; 60(1): 109-110

5) 山口正雄. 気管支ぜんそく. *からだの科学*. 2011; 268:75-79

2. 学会発表

1) 山口正雄, 鈴川真穂, 中瀬裕子, 杉本直也, 戸田貴子, 神山麻恵, 吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 額瀬力也, 川上綾子, 小宮明子, 飯倉元保, 長瀬洋之, 鈴木直仁, 山本一彦, 大

田健. 薬物によるアナフィラキシー症例に対する、omalizumab を用いた IgE 関与証明の試み. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011.5. 千葉

2) 山口正雄, 長瀬洋之, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 一ノ瀬正和, 足立 満, 相澤久道, 棟方 充, 永田 眞, 大田健. 気管支喘息患者に対する効果的指導に影響する因子の解析およびコントロール評価法の検討. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011.5. 千葉

3) 長瀬洋之, 杉本直也, 中瀬裕子, 神山麻恵, 吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 鈴木直仁, 山口正雄, 大田健. 気道可逆性試験陰性症例における Imlulse Oscillometry (IOS) 所見. 第 21 回国際喘息学会日本・北アジア部会 2011.7. 岐阜

4) 中瀬裕子, 岡田典久, 青柳仁, 木村 聡, 田中祐輔, 杉本直也, 戸田貴子, 神山麻恵, 吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 鈴木直仁, 山口正雄, 大田健. パクリタキセルを用いた化学療法中に皮疹が出現し DLST 陽性を認めた肺癌の 1 例, 第 198 回日本呼吸器学会関東地方会 2012.2. 東京

5) 中瀬裕子, 田中祐輔, 杉本直也, 戸田貴子, 神山麻恵, 吉原久直, 倉持美知雄, 田下浩之, 新井秀宜, 長瀬洋之, 鈴木直仁, 山口正雄, 大田健. 好塩基球に対するアセチルサリチル酸の作用の検討. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2012.5. 大阪(発表予定))

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

難治性喘息患者の病態に関する研究—健常人前向きコホート研究—

研究協力者 檜澤伸之 筑波大学呼吸器内科 教授

研究要旨

難治性喘息はきわめて多様な病態を反映した症候群である。特に中高年に発症してくる喘息には、アトピーの関与が少ない、末梢気道病変が優位である、治療によっても気流閉塞が正常にまで戻らない、などの慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病態と共通した特徴を有している。本研究では健常人成人コホートを用いて、特に呼吸機能の低下という視点から難治性喘息の分子病態の解明を試みた。明らかな呼吸器疾患を有さない1505名の成人健常人を対象に検討したところ、一秒量が80%未満の人では、80%以上の人と比べて男性が多い、喫煙者が多い、喫煙指数が高い、血清総IgE値が高い、経年的な一秒量の悪化が大きい、などの特徴が認められた。この群で認められた経年的な一秒量低下の増加は喫煙の有無にかかわらず認められた。さらに、少なくとも4年以上、且つ少なくとも4回以上の呼吸機能検査を実施していた917名について経年的な一秒量の低下を測定した。Nrf2はタバコ煙やウイルス感染に対する肺の抗酸化ストレス応答を制御するマスター遺伝子であり、Nrf2遺伝子多型が呼吸機能の経年的な変化に与える遺伝的影響を検討した。同遺伝子のTag SNPであるrs6726395G>Aが有意に関連した（GG; 経年的な一秒量低下26.2ml/year, GA; 22.3ml/year, AA; 20.8ml/year, $p=0.0032$ ）。特にこの遺伝的影響は喫煙者において顕著であり、対立遺伝子Aをホモで有する場合には喫煙による経年的な変化が有意に抑制されていた（喫煙とNrf2遺伝子との交互作用、 $p=0.01$ ）。

A. 研究目的

難治性喘息はきわめて多様な病態を反映した症候群である。中高年に発症してくる喘息には小児期から青壮年までに発症する典型的なアレルギー性喘息とは異なり、アトピーの関与が少ない、末梢気道病変が優位である、治療によっても気流閉塞が正常にまで戻らない、などの特徴が知られている。これらの特徴は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病態と共通していると同時に、高齢喘息患者には喘息死が多いことも知られている。従って、中高年から発症してくる喘息は難治性喘息を構成する重要な

一病態と考えられる。本研究では健常人成人コホートを用いて、特に呼吸機能の低下という視点からCOPDとも共通する難治性喘息の分子病態の解明を試みる。

B. 研究方法

2008年6月から2009年5月までの一年間に、健康診断の目的で筑波メディカルセンターを受診した成人で、本研究の内容に同意した1505名。すべての対象者に詳細な問診、胸部X線写真、呼吸機能検査、血液検査を実施した。喘息、COPD、陈旧性肺結核や間質性肺疾患などの呼吸器疾患患者を

除いた、呼吸機能が正常の対象者（1369名）について、一秒量が80%未満の群（217名）と正常群との臨床的特徴の違いを比較検討した。少なくとも4年以上、且つ少なくとも4回以上の呼吸機能検査を実施していた917名については経年的な一秒量の低下を測定した。Nrf2はタバコ煙やウイルス感染に対する肺の抗酸化ストレス応答を制御するマスター遺伝子であり、Nrf2遺伝子多型が呼吸機能の経年的な変化に与える遺伝的影響を検討した。さらにNrf2ノックアウトマウスを用いた検討によって、喫煙やウイルス感染に対する防御機構におけるNrf2遺伝子の重要性を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトの遺伝子解析を主要課題として実施された。資料の提供者、その家族と血縁者、その他関係者の人権及び利益保護のために、三省合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、説明書と同意書を作成した。筑波大学の「医の倫理委員会」に審査を申請し、承認された。

C. 研究結果

明らかな呼吸器疾患を有さない成人健康人において、一秒量が80%未満のものである、80%以上の者と比べて男性が多い、喫煙者が多い（喫煙者の割合：51.2% vs. 34.1%）、喫煙指数が高い、血清総IgE値が高い、経年的な一秒量の低下が大きい（32.3ml/year vs. 20.8ml/year）、とい

った特徴が認められた。この群で認められた経年的な一秒量低下の増加は喫煙の有無にかかわらず認められた。Nrf2遺伝子における4個のTag SNP（rs2001350, rs6726395, rs1962142, rs2364722）と一か所の機能的 SNP（rs6721961）について検討した。経年的な一秒量の変化がrs6726395G>Aにおける遺伝子型と有意に関連した（GG; 26.2ml/year, GA; 22.3ml/year, AA; 20.8ml/year, p=0.0032）。特にこの遺伝的な影響は喫煙者において顕著であり、対立遺伝子Aをホモで有する場合には喫煙による経年的な変化が有意に抑制されていた（喫煙とNrf2遺伝子との交互作用、p=0.01）。さらにNrf2遺伝子をノックアウトしたマウス（C57BL/6）では喫煙やウイルス感染の負荷によって特に肺胞マクロファージにおけるNF- κ Bの発現が亢進し、TNF- α やKCといった炎症性メディエーターの産生が亢進していた。結果として気道におけるMUC5ACの発現が亢進し、生存率にも有意な影響が認められた。

D. 考察

明らかな呼吸器疾患がなく一秒率が正常（70%以上）であっても、一秒量が低下している場合には、将来喘息やCOPDといった炎症性閉塞性肺疾患を発症するリスクとなる可能性が考えられた。一秒量が低下した群において、経年的な一秒量の悪化が喫煙の有無にかかわらず認められ、さらに総IgE値が高値であったことから、一秒

量が低下した群は、それぞれに喫煙、感染やアレルギーなどの外因に対して気道の感受性が遺伝的に亢進した種々の個体が混在した集団と考えられる。

経年的な一秒量の低下とNrf2遺伝子との関連は特に喫煙者において顕著に認められた。動物実験の結果からはNrf2産生が低下した個体では、ウイルス感染によっても過剰な気道炎症が惹起されており、種々の外因に対する反応性の異常が一秒量の経年的な低下につながる可能性がある。喘息やCOPDはいずれも喫煙、感染やアレルギーなどの外因に対して気道の感受性が遺伝的に亢進した病態として捉えることも可能である。今回の検討からは、Nrf2遺伝子は気道のストレス応答に重要な役割を果たし、少なくとも成人になってからの一秒量の経年的な低下に遺伝的な影響を与えていると考えられる。

E. 結論

健康人における一秒量の低下は、喫煙の有無にかかわらず呼吸機能の経年的な悪化と関連しており、喘息やCOPDのリスクを有する人を早期に同定するために有用なマーカーとなりうる。さらに、Nrf2遺伝子は特に喫煙者において、健康人における一秒量の低下と関連しており、喘息やCOPDのリスクを有する人を早期に同定するために有用なマーカーとなりうる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Himes BE, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet* 2011; 43(9): 893-6
- 2) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. An interaction between Nrf2 polymorphisms and smoking status affects annual decline in FEV1: a longitudinal retrospective cohort study. *BMC Med Genet* 2011; 12: 97
- 3) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies. *PLoS One* 2011; 6(11): e26987
- 4) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2011 ;6: 181-9
- 5) Yageta Y, Ishii Y, Morishima Y, Masuko H, Ano S, Yamadori T, Itoh K, Takeuchi K, Yamamoto M, Hizawa N. Role of Nrf2 in host defense against influenza virus in cigarette smoke-exposed mice. *J Virol* 2011;